

Aus der Frauenklinik und Frauenpoliklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Moabit
Direktor: Professor Dr. med. GEORG HÖRMANN

Über einen „künstlichen“ Uterus als Grundlage
für experimentelle Untersuchungen der
Plazenta-Passage körpereigener und
körperfremder Substanzen in vitro

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Reinhard Gagel
aus Worms/Rh.

1969

Aus der Frauenklinik und Frauenpoliklinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Moabit
Direktor: Professor Dr. med. GEORG HÖRMANN

Über einen „künstlichen“ Uterus als Grundlage
für experimentelle Untersuchungen der
Plazenta-Passage körpereigener und
körperfremder Substanzen in vitro

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Reinhard Gagel
aus Worms/Rh.

Dekan: Professor Dr. med. Herbert Lax
Referent: Professor Dr. med. Horst Lemtis
Korreferent: Professor Dr. med. Klaus Hierholzer



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. November 1969

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
I. EINFÜHRUNG.....	5
II. LITERATURBESPRECHUNG.....	6
A. Perfusionen des mütterlichen und fetalen Gefäß- apparates der Plazenta.....	6
B. Kreatininbestimmungen im Serum von Schwangeren, bei Kindern und im Fruchtwasser.....	9
III. PROBLEMSTELLUNG.....	12
IV. TECHNISCHER TEIL.....	13
A. Konstruktionsbeschreibung.....	13
1. Oberteil OT.....	13
2. Unterteil UT.....	14
3. Verteilerdose Ver.....	15
4. Aufhängevorrichtung Auf.....	16
B. Beschreibung der Versuchsanordnung.....	28
1. maternaler Kreislauf.....	28
2. fetaler Kreislauf.....	28
3. Warmwassersystem.....	29
V. UNTERSUCHUNGSMATERIAL.....	32
VI. METHODIK DER VERSUCHE MIT DEM "KÜNSTLICHEN UTERUS"..	33
A. Technik der Perfusion beider Kreisläufe einer Plazenta im "künstlichen Uterus".....	33
1. Leerversuche ohne Kreatininzusatz.....	33
a) Vorbereitungen.....	33
b) Vorbehandlung und Einbringen der Plazenta in die Kapsel.....	34
c) Druckwerte, Pulsfrequenz und Fördermenge...	34
d) Entnahme von Proben aus der Perfusions- flüssigkeit.....	35
2. Versuche mit Kreatininzusatz zur Perfusions- flüssigkeit auf der maternalen Seite in zwei verschiedenen Konzentrationsbereichen.....	36
B. Technik der Kreatininbestimmung im Serum, im Fruchtwasser und in der Durchströmungsflüssig- keit.....	36
VII. ERGEBNISSE DER VERSUCHE MIT DEM "KÜNSTLICHEN UTERUS"	37
Leerversuche.....	38
Geringe Kreatininzugabe.....	39
Hohe Kreatininzugabe.....	40

	Seite
VIII. DISKUSSION.....	41
A. Diskussion der physiologischen Bedingungen im "künstlichen Uterus".....	41
B. Besprechung der Ergebnisse der Versuche mit dem "künstlichen Uterus".....	49
1. Leerverversuche.....	49
2. Versuche mit Kreatininzusatz.....	50
3. Kreatinin im Fruchtwasser.....	52
IX. ZUSAMMENFASSUNG.....	53
X. LITERATURVERZEICHNIS.....	55

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Abb. 1. Schnitt ABCD durch Uteruskapsel.....	17
Abb. 2. Lage der Öffnungen auf dem Oberteil OT.....	18
Abb. 3. Oberteil OT mit Stutzen und Öffnungen.....	19
Abb. 4. Oberteil OT, Öffnung mit Gummistopfen.....	19
Abb. 5. Anordnung der Bohrungen im Boden des Unterteiles UT für 97 Kunststoffkanülen.....	20
Abb. 6. Schnitt durch eine Metallkanüle.....	21
Abb. 7. Siebplatte Si.....	21
Abb. 8. Verteilerdose Ver: Schnitt und Aufsicht.....	22
Abb. 9. Aufhängevorrichtung Auf für Unterteil UT (Konstruktionszeichnung).....	23
Abb.10. Aufhängevorrichtung Auf für Unterteil UT.....	24
Abb.11. Spannhebel am Eisenring.....	24
Abb.12. Spannhebel in mittlerer Stellung (Konstruktions- zeichnung).....	25
Abb.13. Uteruskapsel mittels Schläuchen mit Verteiler- dose verbunden.....	26
Abb.14. Gesamtansicht der Anlage.....	26
Abb.15. Plazenta, unmittelbar nach der Geburt in die Kapsel eingelegt.....	27
Abb.16. Schematische Zeichnung der Anlage.....	30
Abb.17. "Künstlicher Uterus" in Funktion.....	31
Tab. 1: Leerverversuche ohne Kreatininzusatz.....	37
Tab. 2: Versuche mit Kreatininzusatz zur maternalen Per- fusionsflüssigkeit.....	37
Kurven 1 bis 3.....	38
Kurven 4 bis 8.....	39
Kurven 9 bis 12.....	40

I. E I N F Ü H R U N G

=====

Im Rahmen der mehrjährigen, systematischen Plazentafor-
schungen von HÖRMANN und LEMTIS an der Frauenklinik und Frauenpo-
liklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Kran-
kenhaus Moabit (seit 1963, vorher in Kiel) und bei der Zusam-
menstellung des Werkschrifttums für einen Handbuchbeitrag
über die menschliche Plazenta (HÖRMANN und LEMTIS 1965) zeig-
te sich, daß bisher wenig experimentelle Untersuchungen über
den diaplazentaren Übertritt körpereigener und körperfremder
Stoffe durchgeführt worden sind. In-vivo-Versuche können mit
einem großen Teil der Substanzen wegen Gefährdung der Mutter
und des Feten nicht unternommen werden. Voraussetzung für
In-vitro-Experimente ist die Konstruktion einer uterusähnli-
chen Kapsel, in der die Plazenta post partum "weiterlebt"
und in der man gleichzeitig den fetalen und den maternen
Kreislauf im Mutterkuchen perfundieren kann. Vorbedingung
für Serienuntersuchungen über die Plazenta-Passage körpereige-
ner und körperfremder Substanzen in einem solchen "künstli-
chen Uterus" ist die vergleichende Prüfung seiner Leistungs-
fähigkeit mittels einer Testsubstanz.

II. L I T E R A T U R B E S P R E C H U N G

=====

A. Perfusionen des mütterlichen und fetalen ¹⁾ Gefäßapparates der Plazenta

Zahlreiche Untersuchungen wurden bisher über die Anatomie und Physiologie des fetalen Gefäßapparates der menschlichen Plazenta vorgenommen. Die materalen Strombahnen wurden im Vergleich dazu seltener untersucht.

Während Perfusionen des fetalen Gefäßsystems der Plazenta schon 1921 von LIEPMANN und SCHULZ an der Berliner Friedrich-Wilhelm-Universität durchgeführt wurden, experimentierte erst 1958 der Amerikaner PAGE an der Universität von San Francisco mit der gleichzeitigen Durchströmung beider Kreisläufe des Mutterkuchens. Die Veröffentlichung der Apparatur erfolgte 1961 gemeinsam mit GOERKE, McKEAN, MARGOLIS und GLENDENING. Die Forscher selbst gaben die unbefriedigende Lösung des Problems der Durchströmung des materalen Teils der Plazenta zu (siehe Diskussion, Seite 41).

Von 1959-1962 hat sich als zweiter Forscher PANIGEL an der Sorbonne in Paris mit dem Problem des künstlichen Doppelkreislaufs der Plazenta befaßt. Die Imitation des materalen Kreislaufs kann man als vollständig verfehlt bezeichnen. Die Testsubstanzen wurden lediglich der Plazentabadflüssigkeit zugesetzt. Nach PANIGELs Meinung sollte der Wirkstoff dann mit der Badflüssigkeit in das intervillöse Kapillarsystem eindringen und sich so dem fetalen Gefäßsystem mitteilen.

Als dritte Forschergruppe haben KRANTZ, PANOS und EVANS (1959-62) neben dem fetalen auch den mütterlichen Kreislauf nachgeahmt. Diesen Autoren gelang die völlige Trennung der beiden Systeme, d. h. dem fetalen von dem materalen. Sie

1) Die Literaturbesprechung beschränkt sich auf die Veröffentlichungen über die Durchströmung des mütterlichen Gefäßapparates. Die Literaturangaben über die Perfusion des fetalen Gefäßsystems erfolgen in einer Arbeit zu einem späteren Zeitpunkt.

klemmten die intakten Eihäute in ihrem "künstlichen Uterus" mittels eines Gummiringes zwischen Ober- und Unterteil ein. Den Amnionraum oberhalb der fetalen Seite schufen sie mit Hilfe eines aufgesetzten Doppelzylinders, dessen unterschiedliche Füllung die Erzeugung verschiedener hydrostatischer Drucke ermöglichte. Durch Einbau von Kunststoffkanülen in den Boden der Uteruskapsel imitierten sie die Utero-Plazentararterien der Dezidua. Die physiologischen Druckwerte wurden von ihnen weitgehend eingehalten. Bei der Lagerung der Plazenta wurde hinsichtlich des "venösen" Rückstromes aus dem mütterlichen intervillösen System allerdings nur das Kreislaufmodell von SPANNER (1935) berücksichtigt (Einzelheiten siehe Diskussion, Seite 43).

Mit dem von KRANTZ und Mitarbeitern (1959-62) entwickelten "künstlichen Uterus" wurden von anderen Forschergruppen in Amerika zahlreiche Experimente durchgeführt. HENSLEIGH und KRANTZ (1966) untersuchten den Übertritt verschiedener Aminosäuren vom mütterlichen zum fetalen Blutgefäßsystem der Plazenta; SOUTHERN und Mitarbeiter (1966)* bestimmten Enzymkonzentrationen im fetalen und mütterlichen Blut sowie in der Amnionflüssigkeit. GROEBER (1966) ermittelte bei Durchströmungsversuchen mit dem "künstlichen Uterus" Kräfte, die einer Ablösung der Plazenta von der Uteruswand entgegenwirken sollen. Er suchte nach Zusammenhängen zwischen diesen Kräften und dem Druck im mütterlichen arteriellen System, im "intervillösen Raum" und in der Amnionflüssigkeit. HOWARD und KRANTZ (1967) bestimmten den Glukoseverbrauch des Plazentagewebes, den Glukoseaustausch zwischen dem mütterlichen und fetalen Blut sowie die Abhängigkeit des Austauschgradienten von Oxytocin- und Papaverin-Injektionen in beide Kreislaufsysteme der Plazenta.

Von KRAUER (1968) wurden vorwiegend Untersuchungen des kindlichen Kreislaufs und der Plazentarmembran an in vitro perfundierten menschlichen Plazenten durchgeführt. Er prüfte das fetale Gefäßsystem mit vasoaktiven Pharmaka auf seine Reaktionsfähigkeit. Die perfundierten Gewebsbezirke wurden mittels einer Röntgenkontrastsubstanz dargestellt. Die

Funktionstüchtigkeit der Plazentamembran während des Experiments beurteilte KRAUER mit Hilfe der Eliminationsgeschwindigkeit von Inulin und p-amino-Hippursäure.

Nebenbei sei die von THOMSEN, SCHNIEWIND, SCHULTZE-MOSGAU, KRÄMER und JOST (1966) beschriebene Versuchsanordnung erwähnt, die es gestatten soll, den diaplazentaren Übertritt körpereigener und körperfremder Stoffe bei Meerschweinchenplazenten in vivo zu bestimmen. Ergebnisse wurden bisher allerdings noch nicht veröffentlicht.

LEMTIS (1966) entwickelte an unserer Klinik eine runde und eine rechteckige Uteruskapsel für Studien der Blutströmung im mütterlichen intervillösen Kapillarsystem der menschlichen Plazenta mittels Röntgenkinematographie und Farbstoffinjektionen. Bei seinen Experimenten wurden nur einzelne Abschnitte des Mutterkuchens nach Punktion von der Basalseite her durchströmt und mit Kontrastmittel oder Farbstoff beschickt. Die Kapselkonstruktionen erlaubten es, die Plazenta erstmalig mittels eines dünnen Perlonnetzes anatomisch richtig zu lagern. Das über einen Rahmen gespannte Netz verformte sich bei Belastung durch die Plazenta soweit, daß ihre Basalplatte etwa die gleiche Konvexität hatte, wie während der Gravidität in utero. Die mit diesen Kapseln gewonnenen Erfahrungen kamen uns bei der Konstruktion eines "künstlichen Uterus" für Perfusionsversuche mit körpereigenen und körperfremden Substanzen sehr zu gute.

D. Kreatininbestimmungen im Serum von Schwangeren, bei Kindern und im Fruchtwasser

Schon sehr häufig wurde der Kreatiningehalt im Serum von Schwangeren, im Nabelschnurblut und im Fruchtwasser bestimmt. POLIN und DENIS (1914) untersuchten nur das Serum gesunder und nierenkranker Personen, desgleichen MYERS und FINE (1915). Erstere erhielten Normalwerte, die zwischen 0,8 und 2,5 mg% schwankten, bei Nierenerkrankungen dagegen Werte von 1,0 bis 32,0 mg%. Auch MYERS und FINE berichteten bei verschiedenen Nierenerkrankungen über einen Kreatiningehalt von 1,5 bis 33,0 mg% im Serum.

Während HEYNEMANN (1912) die Kreatininausscheidung im Urin erstmals bei Schwangerschaften und bei Gestosen bestimmte, haben HAMMET (1920) sowie WANG und DEUTLER (1920) die Kreatininwerte im Blut auch bei nichtschwangeren Frauen untersucht. Die Angaben schwanken zwischen 0,96 und 1,65 mg%. Kurz danach wurde das Kreatinin von PLASS (1921) und HELLMUTH (1923, 1925) außer im mütterlichen auch im kindlichen Serum bestimmt. Die zuletzt genannten Autoren ermittelten im wesentlichen gleiche Werte für Mutter und Kind, wie später auch McGAUGHEY und Mitarbeiter (1960, 1963) sowie DANCIS (1962).¹⁾ Nur bei 5% der untersuchten Fälle stellte HELLMUTH Differenzen von 0,5 bis 0,7 mg% fest, wovon sich die höheren Werte im kindlichen Serum fanden. Bei Nichtschwangeren und Schwangeren zeigten sich keine unterschiedlichen Serumkreatininwerte. HELLMUTH (1923, 1925) gab für normale Schwangerschaften einen Serumkreatininhalt von 1 bis 2 mg% an. Auch KESSLER und ALBERS (1934) fanden im Mittel 1,5 mg% Kreatinin im Serum gesunder Schwangerer. Bei Gestosen soll dieser Wert nach den gleichen Autoren auf 3 bis 4 mg% erhöht sein, was früher auch schon von HELLMUTH (1923, 1925) festgestellt worden war. MISCHALL (1955) führt die hohen Werte bei Gestosen auf ungenaue Bestimmungsmethoden zurück.

1) Kreatininwert im Serum nach McGAUGHEY u. Mitarb. (1960, 1963) sowie DANCIS (1962) $1,0 \pm 0,1$ mg%.

MAKEPEACE und Mitarbeiter (1931) berichteten von einer leichten Erhöhung der Serumkreatininwerte unter der Geburt (1,55 mg% - vor der Geburt um 1,4 mg%). Diese Forschergruppe nahm erstmals Kreatininbestimmungen auch im Fruchtwasser vor, und zwar während des gesamten Schwangerschaftsverlaufs. Im dritten bis vierten Monat betrugen die Werte im Mittel 1,43 mg%, am Ende der Schwangerschaft 2,3 mg%. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe um McGAUGHEY (2,92 $\pm$ 0,8 mg%). FRIEDBERG (1955) ermittelte bei Schwangeren Serumwerte, die kaum 1 mg% überschritten und die heute in der Klinik als normal gelten. Im Fruchtwasser stellte der gleiche Autor 3,69 $\pm$ 0,35 mg% Kreatinin fest. Ebenso fanden GARBY (1957) sowie McGAUGHEY und Mitarbeiter (1960, 1963) höhere Kreatininkonzentrationen in der Amnionflüssigkeit als im Serum. GARBY beobachtete während der Schwangerschaft ein Ansteigen des Kreatiningehaltes auch im Fruchtwasser, wie es von MAKEPEACE und Mitarbeitern bereits 1931 beschrieben worden war. In jüngerer Zeit (1967) haben sich PITKIN und Mitarbeiter ebenfalls mit diesem Problem befaßt. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die Konzentration des Kreatinin in der Amnionflüssigkeit bis zur 34. Schwangerschaftswoche konstant ist und dann langsam ansteigt, um nach der 37. Woche 2 mg% oder mehr zu erreichen.

Wie oben bereits erwähnt, stellten McGAUGHEY und Mitarbeiter (1960, 1963) sowie DANCIS (1962) in der Amnionflüssigkeit eine Kreatininkonzentration von 2,92 $\pm$ 0,8 mg% fest. Darüber hinaus bewies die Gruppe um McGAUGHEY durch In-vitro-Versuche, daß Kreatinin durch eingespannte Eihäute diffundiert. Sie bestätigten damit experimentell die Überlegungen von PLASS (1921), nach denen der feto-maternale Kreatininkonzentrationsausgleich nur durch Diffusion erfolgen soll. McGAUGHEY und Mitarbeiter sind allerdings der Ansicht, daß nur ein geringer Teil dieses Stoffwechselproduktes von der Amnionflüssigkeit durch die Chorionmembran ins materne System diffundiert.

Zwar hatten WEHEFRITZ und GIERKAKE (1930) im Gewebe des Mutterkuchens einen erhöhten Harnstoffgehalt (bis 50 mg%) festgestellt, der Kreatiningehalt war von ihnen jedoch nicht be-

stimmt worden. Der Bestandteil des Plazentagewebes an Kreatinin wurde erstmals von MISCHEL (1955) untersucht. Er fand als Mittelwert 5,5 mg% bei normalen und 6,27 mg% bei Gestose-Plazenten. Auch nach Durchspülung der Plazenta (durch die Nabelschnurvene) mit eiskalter Ringerlösung trat keine wesentliche Veränderung der Kreatininwerte ein. Nach MISCHEL sind das Geschlecht des Kindes und die Wehentätigkeit ohne Einfluß auf den Kreatiningehalt des Plazentagewebes.

KRANTZ und Mitarbeiter (1962) haben bei ihren Experimenten mit dem "künstlichen Uterus" der Durchströmungsflüssigkeit (Blut) neben mehreren anderen Substanzen auch Kreatinin hinzugefügt, um einen eventuellen Übertritt dieses Stoffes vom fetalen Gefäßapparat ins materne intervillöse Kapillarsystem oder umgekehrt zu untersuchen (Ergebnisse s. Diskuss., S. 51). Die genannte Arbeitsgruppe ist bisher die einzige, die Experimente mit Kreatininzugaben zur Perfusionsflüssigkeit unternommen hat.

III. P R O B L E M S T E L L U N G

=====

Wie in der Einführung erwähnt, muß für In-vitro-Experimente an der Plazenta ein "künstlicher Uterus" zur Anwendung kommen. Aufbauend auf den Forschungsergebnissen von KRANTZ und Mitarbeitern in Amerika sowie von LEMTIS an unserer Klinik, war es das Ziel dieser Dissertation, eine Uteruskapsel zu konstruieren, die die geschilderten Mängel (s. Lit.-Bespr.) nicht enthält und in der jede geborene Plazenta innerhalb weniger Minuten zur optimalen Durchströmung vorbereitet werden kann. Weiterhin sollte mit einfachen Mitteln ein beidseitiger extrakorporaler Kreislauf erstellt¹⁾ und die gesamte Perfusionsanlage einschließlich des "künstlichen Uterus" mittels eines geeigneten Stoffes auf fehlerfreies Funktionieren überprüft werden.

1) Der fetale Teil der Anlage wurde in Zusammenarbeit mit Herzig konstruiert.

IV. TECHNISCHER TEIL =====

A. Konstruktionsbeschreibung¹⁾

Die runde Kapsel, der sogenannte "künstliche Uterus", besteht aus zwei Teilen: einem abnehmbaren Deckel als Oberteil (OT) und einem Unterteil (UT). Beide Konstruktionselemente sind vorwiegend aus farblosem Plexiglas gefertigt²⁾, die Aufhängevorrichtung (Auf) für die gesamte Apparatur dagegen aus vernickelten Stahlteilen³⁾. Oberteil und Unterteil haben doppelte Wandungen. Die dadurch gebildeten Hohlräume (HO), je einer im Ober- und Unterteil, sind mit Zu- und Ablaufstutzen (WST) für Warmwasserdurchfluß versehen. Alle verwendeten Materialien sind beständig gegen Säure- und Hitzewerte, wie sie im physiologischen Bereich vorkommen.

1. Oberteil OT (Abb. 1 bis 4, S. 17-19)

Im Deckel des "künstlichen Uterus" befinden sich verschieden große Öffnungen, die bei Auflegen des Oberteils auf das Unterteil mit dem Innenraum der Kapsel in Verbindung stehen. Von den beiden engsten Öffnungen dient die eine (Lü) zur Entlüftung des Innenraumes, der bei Beginn eines Versuchs möglichst vollkommen mit Flüssigkeit aufgefüllt wird. Auf die andere (Hy) ist ein Plexiglasrohr aufgesetzt, durch dessen Füllung ein konstanter hydrostatischer Druck auf die eingelegte Plazenta einwirkt. Eine weitere Öffnung (Th) enthält einen Gummistopfen, durch dessen Bohrung ein Thermometer geschoben wird, das die im Innenraum der Kapsel herrschende Temperatur anzeigt. Die größte Öffnung (Gu) nimmt ebenfalls einen Gummistopfen auf. Dieser Stopfen hat drei Bohrungen, in die winkelförmig gebogene Glasröhrchen eingesteckt sind (s. Abb. 4, S. 19). Daran werden während eines Experiments die kanülierten Nabelschnurgefäße (2 Arterien und 1 Vene) mit Hilfe von Schläuchen angeschlossen. Die besprochene Öffnung Gu liegt

1) Alle im Text verwendeten Buchstaben beziehen sich auf die Abb. 1, S. 17

2) Herstellung: HPS-Werkstätten, Berlin 65, Osloer Str. 125

3) Herstellung: Firma BERGER, Berlin 65, Osloer Str. 126a

exzentrisch im Kapseldeckel, da die Nabelschnur bei den meisten Plazenten nicht zentral inseriert. Bei eingelegtem Mutterkuchen kann man die Öffnung Gu durch Drehung des Oberteils jeweils direkt über oder in die Nähe des kanülierten Nabelschnurstumpfes bringen und damit eine möglichst kurze und knickungsfreie Verbindung zum außerhalb der Kapsel gelegenen Zu- und Ableitungssystem schaffen.

In einiger Entfernung vom Rand des Deckels ist an der Unterseite ein im Profil quadratförmiger, weicher Gummiring Ri (Moosgummi) in eine Nut eingeklebt. Der überstehende Teil des Ringes paßt beim Auflegen und Anpressen des Oberteils auf das Unterteil in eine vorgesehene Rinne, so daß eine Abdichtung des unter Druck stehenden Kapselinnenraumes gewährleistet ist. Wenige Millimeter neben diesem Dichtungsring ist ein flacher, wenig elastischer Gummiring Ri (Paragummi) leicht versenkt eingeklebt. Im Unterteil befindet sich an korrespondierender Stelle ein gleichartiger Ring. Zwischen diesen beiden flachen Ringen aus Paragummi werden die Eihäute der Plazenta eingeklemmt. Drei Führungsstifte (Sti) nahe dem Dichtungsring aus Moosgummi, gleichmäßig über den Umfang verteilt, verhindern beim Auflegen des Oberteils das Weggleiten desselben auf den glatten Eihäuten. An der Oberseite des gesamten äußeren Deckelrandes ist eine Einkerbung zur Aufnahme eines Eisenringes eingefräst (s. unter 4c, S. 16).

2. Unterteil UT (Abb.1, S. 17 u. Abb.5, S. 20)

Das Unterteil hat im Boden 97 Bohrungen, in die Kunststoffkanülen (Kan) eingeklebt sind (Teile von "Braunülen" der Größe 1, deren "Flügel" entfernt wurden). Durch diese Führungsröhrchen sind Metallkanülen¹⁾ gesteckt, deren Spitzen in den Innenraum der Kapsel ragen (Imitation von Utero-Plazentararterien), während der angelötete konische Rekordansatz sich außerhalb der Kapsel fest in die Buchse der Kunststoffkanülen einpaßt (s. Abb.6, S. 21).

1) Metallkanülen mit olivenförmigem Rekordansatz. Sonderanfertigung durch Firma WINDLER KG., Berlin 30, Genthiner Str. 3

Die Metallkanülen werden durch Schläuche aus Silikonkautschuk mit den Stutzen eines Verteilers aus Plexiglas (s. Beschreibung auf S. 15, s. auch Abb.8 auf S. 22 sowie Abb.13 auf S. 26) verbunden, der wiederum mittels eines Stutzens und eines Schlauches an eine Sigmamotorpumpe angeschlossen ist (s. Abb.14, S. 26). Im Innenraum des Unterteils ist nahe dem oberen Rand ein Absatz (Abs) belassen, der einer nach unten konvex gebogenen Siebplatte aus Plexiglas (Si) als Auflage dient. Die zahlreichen Bohrungen in der Platte (s. Abb.7, S. 21) und der freie Raum darunter garantieren an jeder Stelle einen ungehinderten Abfluß der Flüssigkeit aus den materalen venösen Bahnen der Plazenta. Die Ableitung ins mütterliche Reservoir erfolgt über zwei Stutzen (Stu) und Schläuche am Boden des Unterteils (s. 5ma auf Abb.16, S. 30).

Wird eine Plazenta auf die Siebplatte gelegt und werden die Eihäute zwischen die flachen Gummiringe (Ri) von Ober- und Unterteil eingeklemmt, dann ist eine völlige Trennung des Fruchtwasserraumes (oben) von den materalen Strombahnen im Mutterkuchen erreicht.

Die Länge der oben erwähnten Metallkanülen wurde so gewählt, daß jede Kanüle genau 5 mm über die Plazentaaufgabe (Siebplatte) hinausragt, wodurch eine gleichmäßige Einstichtiefe in das materalne intervillöse Kapillarsystem der Plazenta gesichert ist.

Am äußeren Rand des Ober- und Unterteils befindet sich je eine Einkerbung (Ker), in die ein Stahlring eingepaßt ist. An den beiden Ringen ist die Aufhängevorrichtung befestigt (s. unter 4a, S. 16).

3. Verteilerdose Ver (Abb.8, S. 22)

Um eine kontinuierliche Beschickung der Kanülen (Imitation von Utero-Plazentararterien) im Unterteil UT der Kapsel mit der Durchströmungsflüssigkeit zu gewährleisten, wurde zwischen Pumpe und Kapsel eine Verteilerdose Ver (s. Abb.16, S. 30) eingebaut. An der Unterseite der Dose wurde ein großer Stut-

zen angebracht, der durch einen Schlauch mit dem Flüssigkeitsbehälter auf der mütterlichen Seite verbunden ist. Die Oberseite der Dose besitzt 101 kleine Stutzen, von denen 97 Schläuche zu den olivenförmigen Rekordansätzen der Metallkanülen im Unterteil UT (s. Beschreibung auf S. 14) der Kapsel führen. Die restlichen 4 Stutzen dienen der Druckregistrierung und der Entnahme von Proben aus dem "mütterlichen Kreislaufsystem".

4. Aufhängevorrichtung Auf (Abb.9, S. 23 u. Abb.10, S. 24)

Die Vorrichtung besteht aus drei Hauptteilen:

- a) einem Eisenring (Ei), in dem das Unterteil der Kapsel hängt, mit zwei in angeschweißten Naben (Na) festsitzen- den Bolzen (Bo).
- b) einem U-förmig verschweißten Flacheisen (U) mit recht- eckigem Querschnitt (s. Abb.10). An den beiden Enden der Schenkel des U befindet sich je eine Bohrung, in der die unter a beschriebenen Bolzen (Bo) frei beweglich einge- paßt sind. Die Uteruskapsel läßt sich somit um die hori- zontale Achse drehen.
- c) einem Eisenring (gleicher Durchmesser wie unter a) be- schrieben) mit zwei Spannhebeln (s. Abb.11 auf S. 24). Durch Betätigung dieser Hebel wird der auf das Oberteil gelegte Metallring fest auf das Unterteil gepreßt.

Die beiden Spannhebel stecken auf Bolzen, die an den oberen Eisenring angeschweißt worden sind und lassen sich dadurch gut bewegen. Sie besitzen einen bogenförmig gekrümmten, fin- gerartigen Fortsatz, der sich bei Drehung der Spannhebel über den freien Abschnitt der Bolzen (Bo) am unteren Eisen- ring (Ei) schiebt. Der Drehpunkt der Spannhebel und der Mit- telpunkt der Krümmung der fingerartigen Fortsätze liegen ex- zentratisch, so daß jeder dieser beiden Fortsätze sich bei Dre- hung des Spannhebels auf den zugehörigen Bolzen des Ringes (Ei), in dem das Unterteil UT hängt, schieben läßt. Infolge dieser Konstruktion können Ober- und Unterteil beliebig stark zusammengepreßt werden.

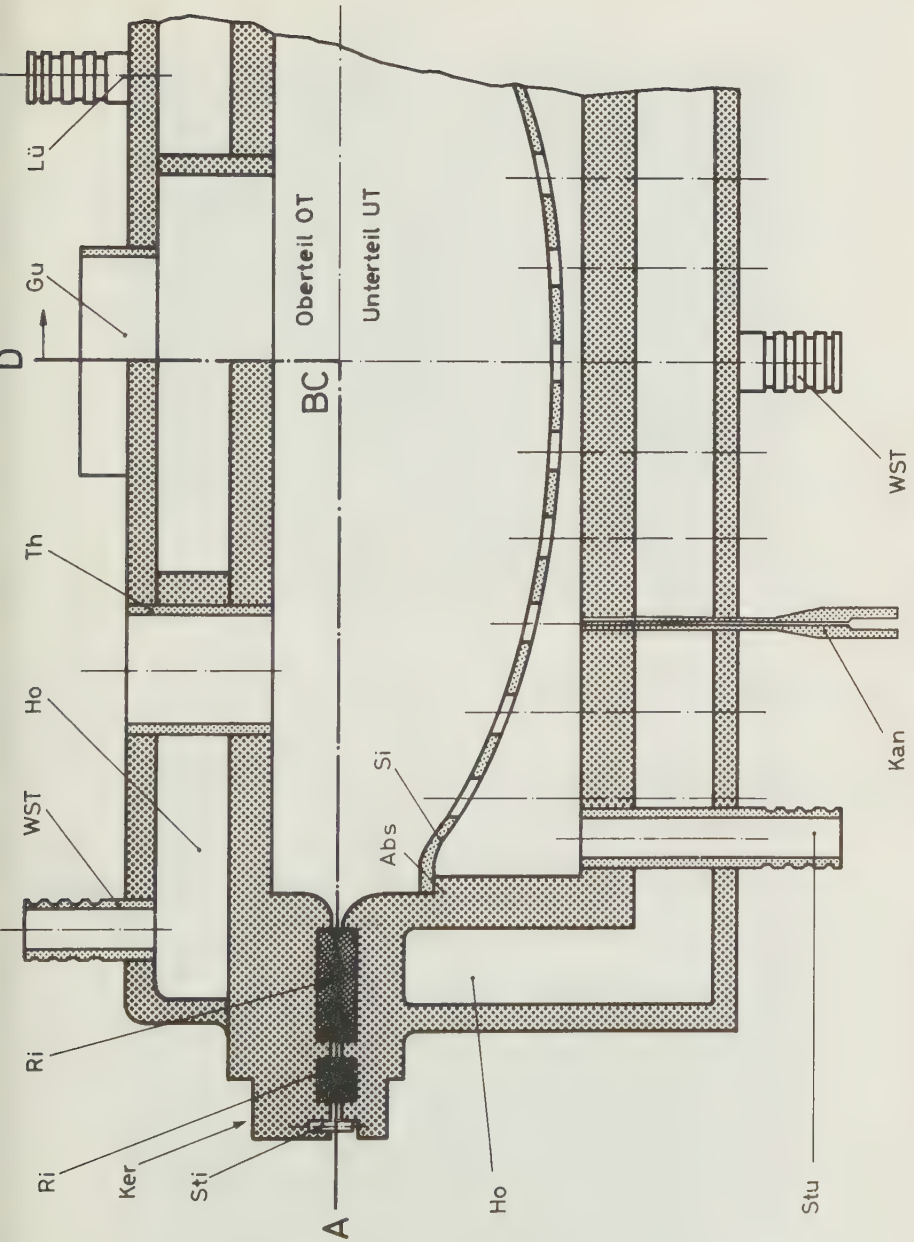


Abb.1. Schnitt ABCD durch Uteruskapsel

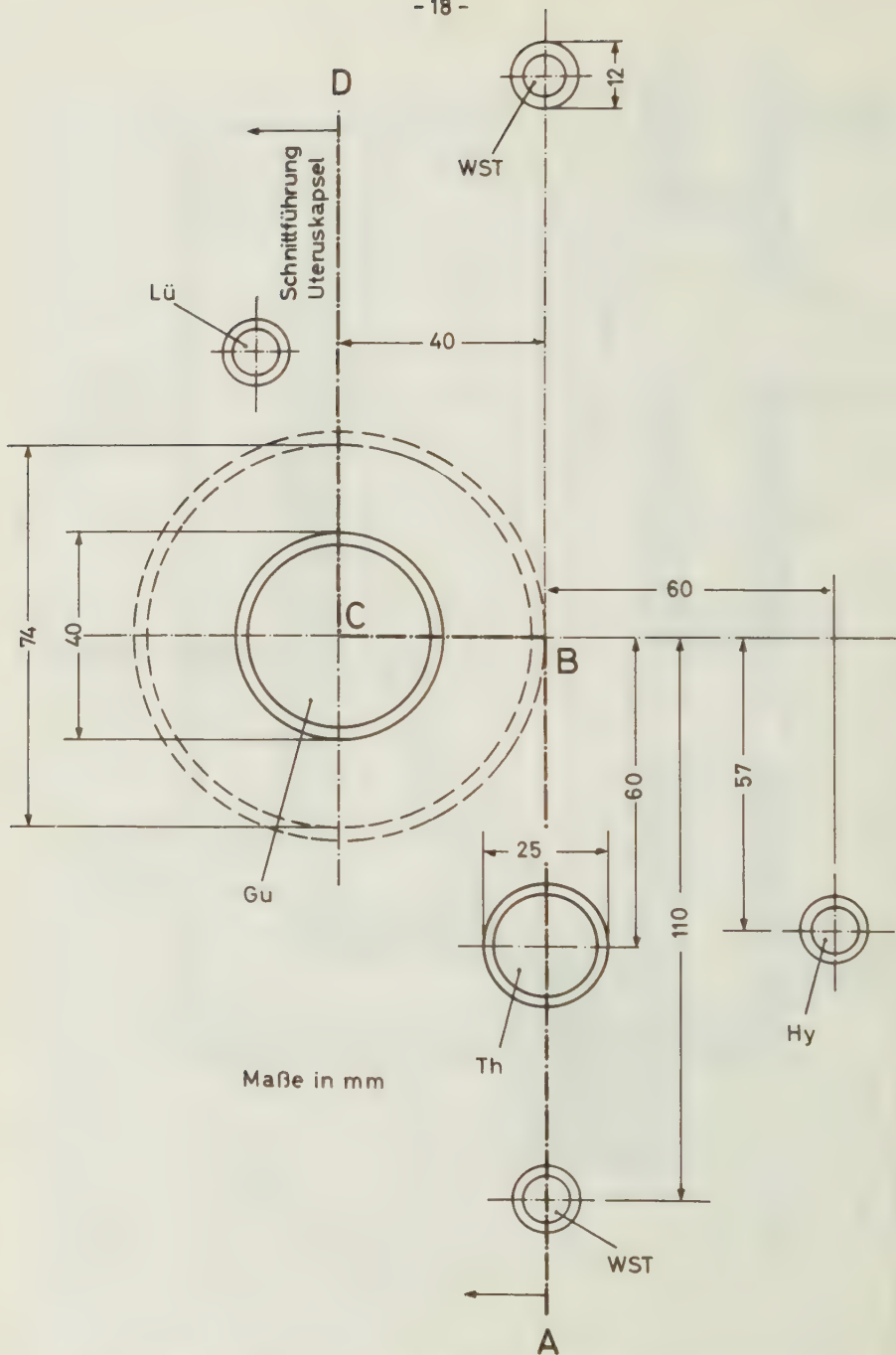


Abb.2. Lage der Öffnungen auf dem Oberteil OT (Aufsicht)

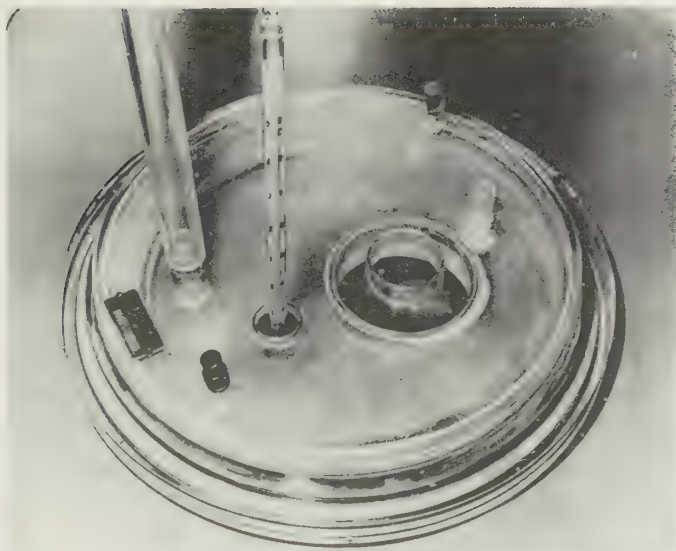


Abb.3. Oberteil OT mit Stützen (WST) u Öffnungen (Lu, Hy, Th, u Gu) Thermometer eingesteckt, Plexiglasrohr aufgesetzt

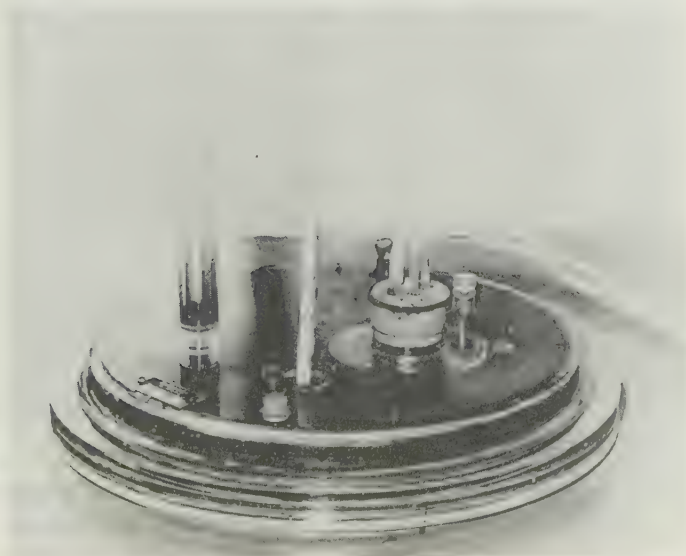


Abb.4. Oberteil OT, wie Abb 3, Öffnung (Gu) mit Gummistopfen. 3 Glasröhrchen mit Schläuchen, eingesteckt

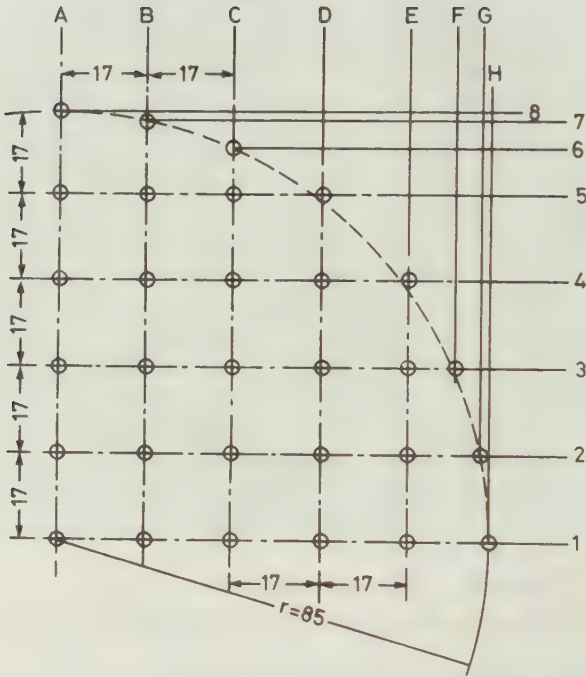
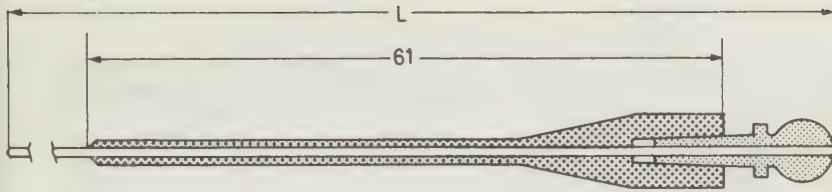


Abb.5.

Anordnung der Bohrungen im Boden des Unterteils UT
für 97 Kunststoffkanülen (nur 1/4 der Fläche dargestellt)

Z	L	Zuordnung zu Koordinaten							
28	92	A8	B7	C6	D5	E4	F3	G2	H1
20	85	A5	B5	C5	E1	E3	E2		
4	84	D4							
8	80	C4	D3						
16	78	A4	B4	C3	D1	D2			
12	75	A3	B3	C1	C2				
9	71	A1	A2	B1	B2				

Anzahl Z u. Länge L in mm
der Metallkanülen u. ihre
Zuordnung zu obigem
Koordinatensystem.



Durchmesser: außen 0.9 mm, innen 0.52 mm

Abb. 6. Schnitt durch eine Metallkanüle mit olivenförmigem Rekord-
ansatz, umgeben von einer Kunststoffkanüle (Imitation einer Utero-
Plazentararterie).

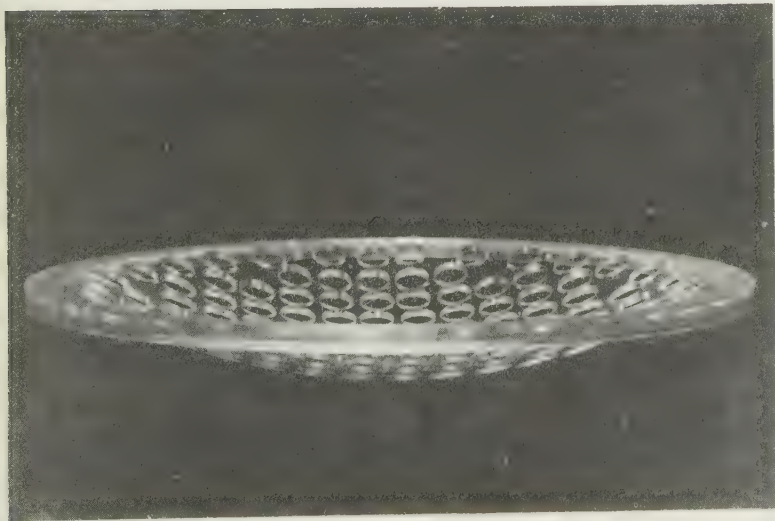


Abb.7. Siebplatte Si.

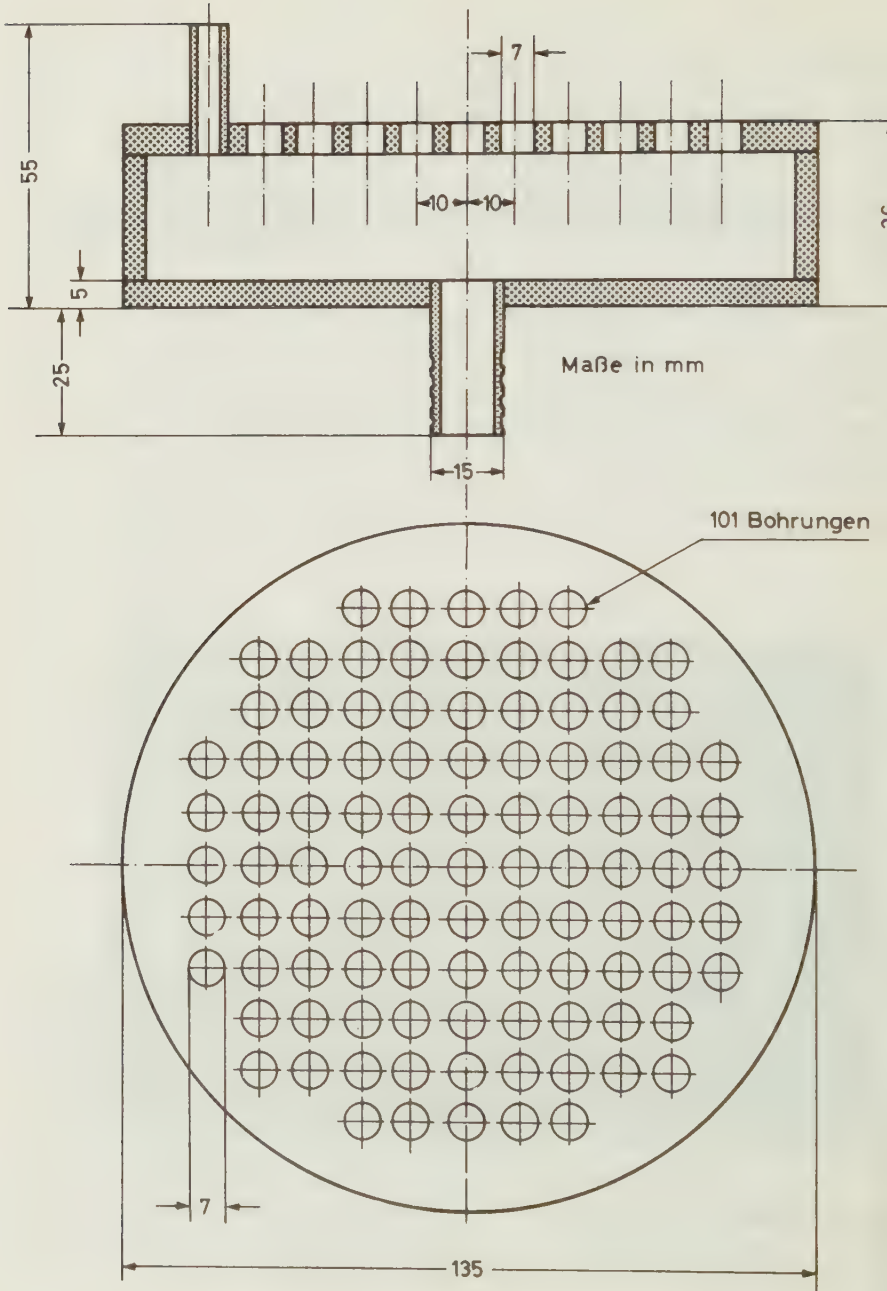


Abb.8. Verteilerdose(Ver): Schnitt und Aufsicht

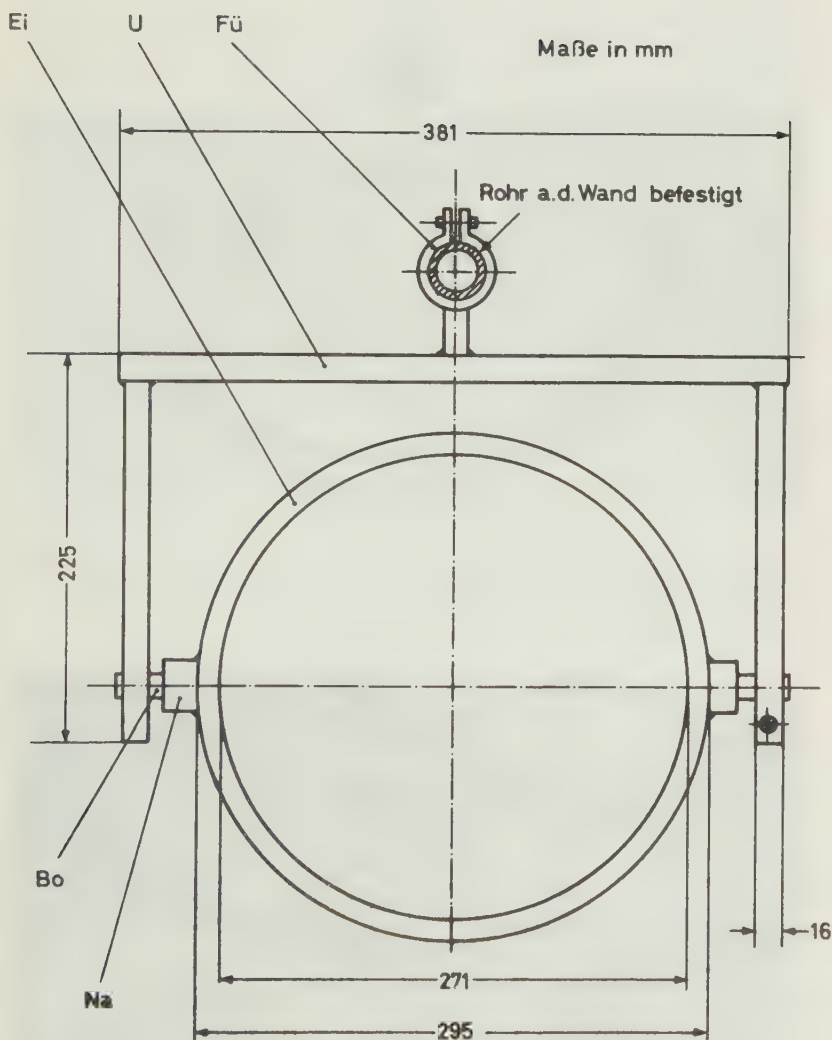


Abb.9. Aufhängevorrichtung (Auf) für Unterteil (UT) mit zylindrischer Führung (Fü) (Konstruktionszeichnung)

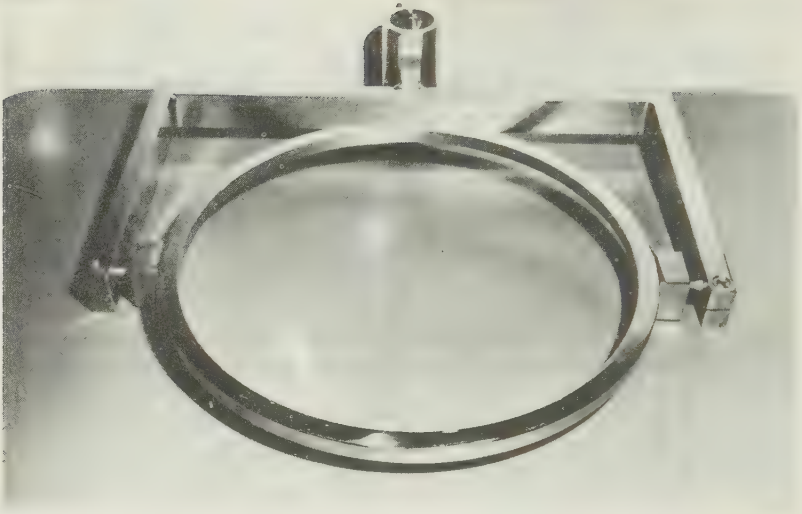


Abb.10. Aufhängevorrichtung (Auf) für Unterteil (UT).

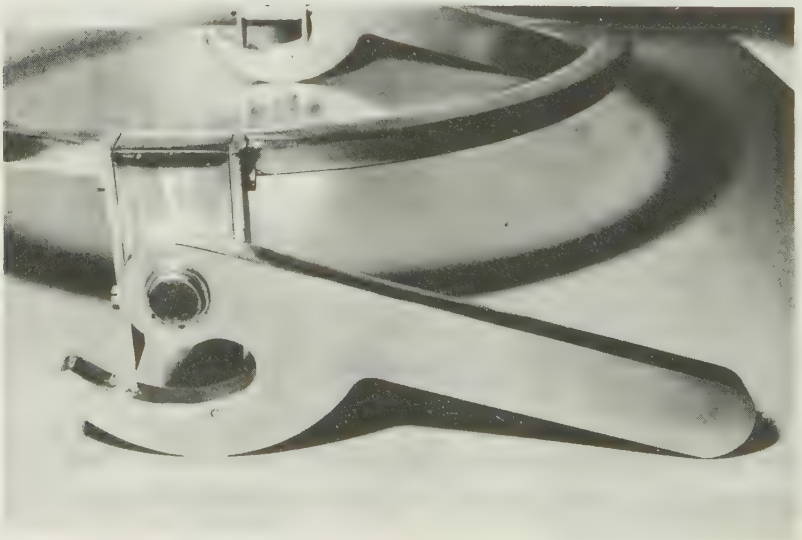


Abb.11. Spannhebel am Eisenring, mittels Bolzen beweglich befestigt.

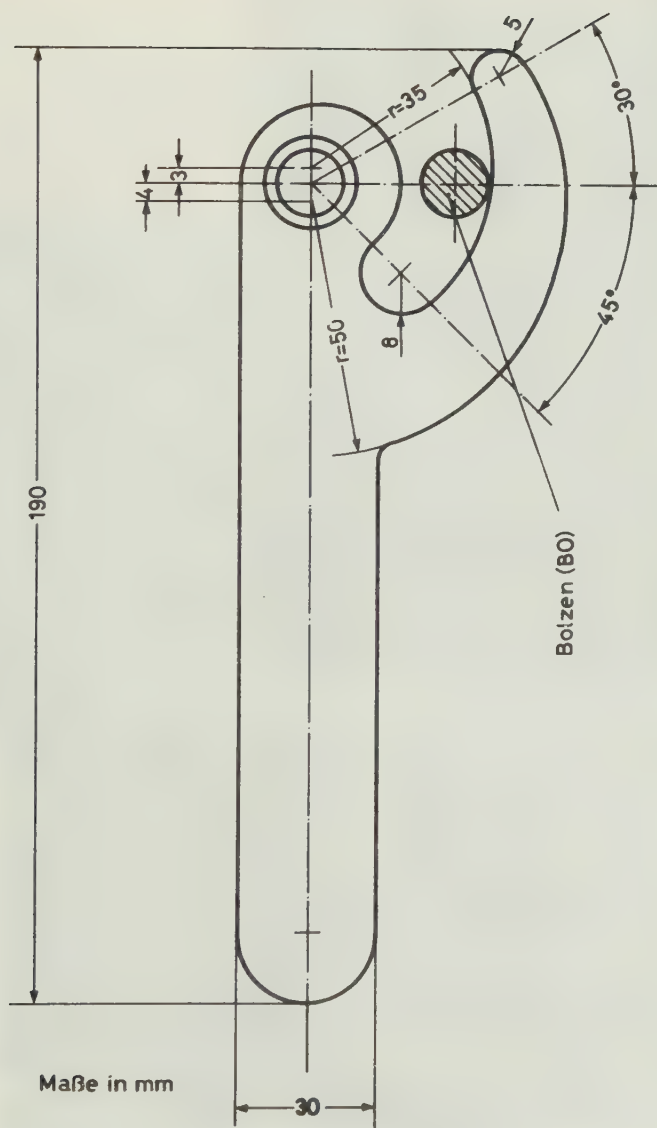
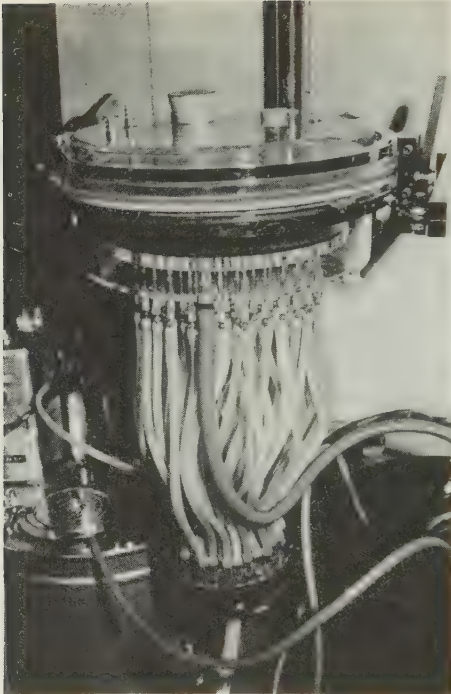


Abb.12. Spannhebel in mittlerer Stellung



Maße der Kapsel

Äußerster Durchmesser 304 mm

Innen-Durchmesser 200 mm

Gesamthöhe ohne Stützen 120 mm

Gesamthöhe mit Stützen 160 mm

Abb.13.

Uteruskapsel, mittels Schläuchen mit Verteilerdose verbunden, Ultra - Thermostat links unten sichtbar

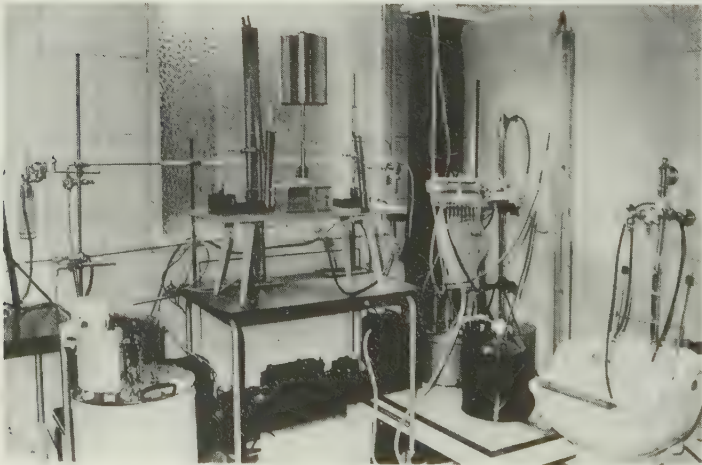


Abb.14. Gesamtansicht der Anlage, rechts: Uteruskapsel u. maternes Reservoir, links: fetales Reservoir u. Ultra - Thermostat. Mitte unten: Sigmamotorpumpe. Mitte oben: Manometer mit Trommelkymograph für Druckregistrierung.



Abb.15. Plazenta, unmittelbar nach der Geburt in die Kapsel eingelegt. Eihäute über den Rand des Unterteils (UT) ausgebreitet. Nabelschnurstumpf in der Mitte sichtbar, umgeben von Blut, das aus der Nabelschnurvene ausgetreten ist (schwarzer Fleck im Zentrum).

Die Aufhängevorrichtung ist an der Basis des U mittels einer zylindrischen Führung (Fü) an einem Metallrohr an der Wand befestigt (s. Abb.9, S. 23). Die Führung gestattet, die Kapsel in verschiedenen Höhen zu fixieren. Desgleichen kann die Apparatur auf einen fahrbaren Labortisch montiert werden, der mit einem senkrecht feststehenden Metallrohr versehen ist.

B. Beschreibung der Versuchsanordnung (Abb.16, S. 30)

1. mäterner Kreislauf:

Die Sigmamotorpumpe (4)¹⁾ saugt rechts Flüssigkeit aus einem Behälter (5 ma), der in einem Warmwasserbad (7) steht, und drückt sie mit einer Pulsfrequenz von 80 Schlägen pro Minute über den Verteiler 2 durch Schläuche und Kanülen (a) in die Basalplatte der Plazenta (3), d. h. in das mütterliche intervillöse Kapillarsystem des Organs. Aus diesem fließt die Flüssigkeit durch zwei Stutzen und Schläuche (v) in den Behälter 5 ma zurück. Die Druckregistrierung erfolgt bei 8 (vgl. Fußnote auf S. 34).

2. fetaler Kreislauf:

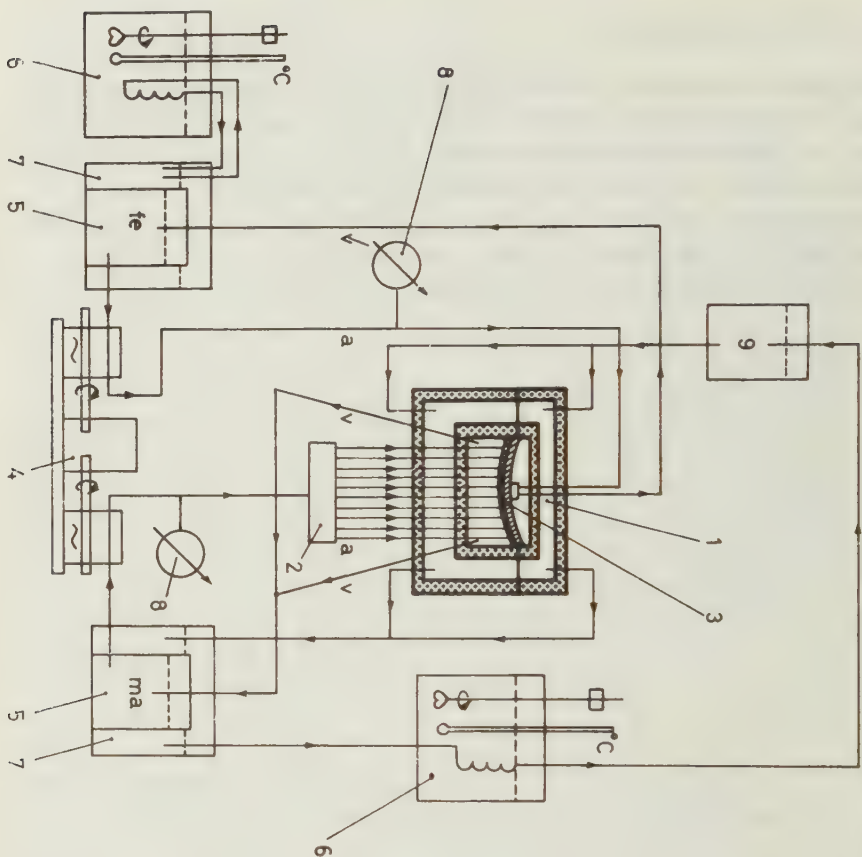
Die Sigmamotorpumpe (4) saugt auch links Flüssigkeit aus einem Behälter (5 fe), der ebenfalls in einem Warmwasserbad (7) steht, und drückt sie mit einer Pulsfrequenz von 140 Schlägen pro Minute über die kanülierten Nabelschnurarterien (a) in den fetalen Gefäßapparat der Plazenta. Der venöse Abfluß führt über die kanülierte Nabelschnurvene (v) zum Behälter 5 fe zurück.

1) Leland-Motor, Typ KL, Fr. 2056, hergestellt von der Leland Electric Company, Dayton, Ohio, USA

3. Warmwassersystem:

Ein Ultra-Thermostat (6)¹⁾ mit Saug- und Druckpumpe versorgt das Warmwasserbad des Behälters (5 fe) auf der fetalen Seite, ein weiterer Ultra-Thermostat dasselbe Bad (5 ma) auf der maternen Seite. Der zuletzt genannte Ultra-Thermostat steht schließlich noch mit einem Überlaufgefäß (9) in Verbindung, aus dem die Hohlräume zwischen den Doppelwandungen der Kapsel (1) mit Warmwasser beschickt werden.

1) Ultra-Thermostat mit Kontaktthermometer, Pumpe mit Saug- und Druckstutzen, Type NB/DS, Colora Meßtechnik GmbH, Lorch/Württ.



- 1 = Uteruskapsel
- 2 = Verteiler mit Schläuchen und Kanülen
- 3 = Plazenta mit Eihäuten und Nabelschnurstumpf
- 4 = Sigmamotorpumpe
- 5 = Behälter mit Durchströmungsflüssigkeit
- 6 = Ultrathermostat mit Saug- und Druckpumpe
- 7 = Warmwasserbad für 5
- 8 = Druckmessung und Registrierung
- 9 = Überlaufgefäß
- a = Arterien
- v = Venen
- ma = matern
- fe = fetal

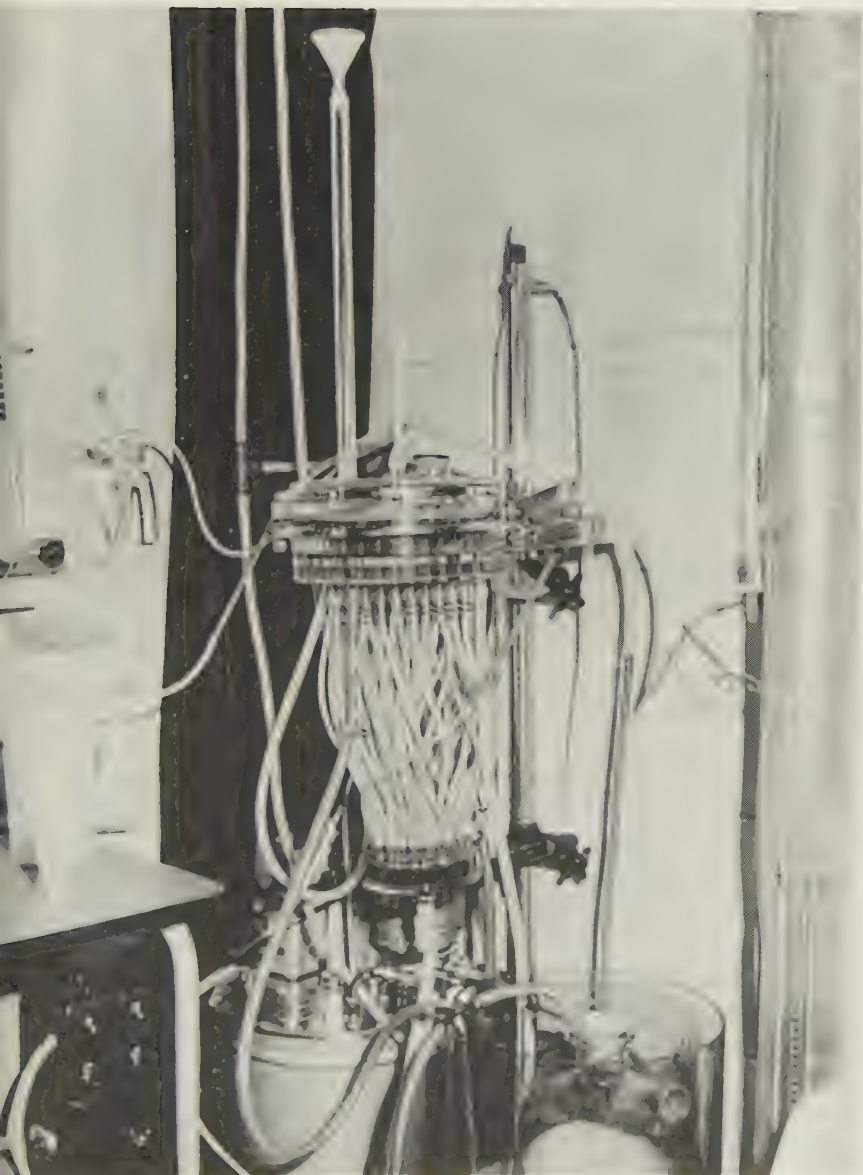


Abb. 17. "Künstlicher Uterus" in Funktion.

V. U N T E R S U C H U N G S M A T E R I A L
=====

Für die beiden Versuchsreihen (Leerversuche mit Zusatz von Kreatinin zur Perfusionsflüssigkeit) wurden insgesamt 12 Plazenten verwendet. Alle Mutterkuchen waren makroskopisch bis auf eine Ausnahme normal und wurden von gesunden Frauen nach komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf spontan geboren. Eine Plazenta hatte als Abnormität eine Nabelschnurarterienaplasie.

Die Bearbeitung erfolgte immer sofort nach der Geburt (Durchströmungsbeginn maximal 15 Minuten post partum). Zehn Plazenten waren nach dem SCHULTZESchen Lösungsmodus, die beiden restlichen nach dem Modus von DUNCAN geboren worden.

VI. M E T H O D I K D E R V E R S U C H E M I T
=====

D E M " K Ü N S T L I C H E N U T E R U S "
=====

Zur Durchströmung beider Gefäßsysteme der Plazenta wurde Periston der Fa. BAYER, Leverkusen, verwendet.¹⁾ Als Testsubstanz, deren Passage durch den Mutterkuchen von der mütterlichen zur fetalen Seite hin untersucht werden sollte, wählten wir Kreatinin.²⁾ Dieses körpereigene Stoffwechselprodukt kann man mit relativ einfacher Methode (s. S. 36) im Serum, im Fruchtwasser und in der Durchströmungsflüssigkeit nachweisen. Wie in der Literaturbesprechung ausgeführt, haben einige Forschergruppen diese drei Medien bei In-vivo- und In-vitro-Versuchen bereits auf Kreatinin untersucht, so daß wir Vergleichswerte hatten und somit eine Aussage über die mehr oder weniger präzise Funktion der Anlage machen können.

A. Technik der Perfusion beider Kreisläufe einer Plazenta
im "künstlichen Uterus"

1. Leerverversuche ohne Kreatininzusatz

a) Vorbereitungen:

Etwa eine Stunde vor der Geburt werden die beiden Ultra-Thermostaten mit Saug- und Druckpumpe eingeschaltet, damit bei Versuchsbeginn das Wasserbad und das Periston die erforderliche Körpertemperatur von 37° C erreicht haben. Vorher wird in die Behälter Periston gefüllt, und zwar 2,5 Liter in die Flasche für den mütterlichen und 5,5 Liter in die Flasche für den fetalen Kreislauf sowie 1,0 Liter als Reserve für die "Amnionhöhle". Da der mütterliche Kreislauf während des Versuchs geschlossen ist, wird für seine Imitation eine geringere Peristonmenge benötigt als auf der fetalen Seite, bei der das System offen gelassen wurde: Die auf der kindlichen Seite austretende "venöse" Flüssigkeit wird bis auf einige Proben verworfen.

-
- 1) Der Firma BAYER, Leverkusen, sagen wir für die sehr bereitwillige Überlassung einer größeren Menge Periston unseren besten Dank.
 - 2) Desgleichen der Firma MERCK, Darmstadt, die uns das Kreatinin zur Verfügung stellte.

b) Vorbehandlung und Einbringen der Plazenta in die Kapsel:
Unmittelbar nach Ausstoßen und anschließendem Wiegen wird die Plazenta in eine körperwarmer Flüssigkeit getaucht (400 ml physiologische NaCl-Lösung, vermischt mit 100 ml 3,8 %igem Natrium citricum). Nach der Untersuchung auf Vollständigkeit und der Kürzung des Nabelschnurstranges auf ca. 4 bis 6 cm sowie nach dem Einbinden von Glaskanülen in die Nabelschnurgefäße (Technik nach LEMTIS 1952, 1955 u. 1966), erfolgt die Prüfung des fetalen Gefäßsystems auf Durchgängigkeit. Es werden dazu 20 ml des oben erwähnten Flüssigkeitsgemisches in jede der beiden Nabelschnurarterien injiziert. Anschließend wird die Plazenta in die Kapsel gelegt, wobei die Eihäute über den Rand des Unterteils ausgebreitet werden (Abb. 15, S. 27). Hierbei muß beachtet werden, daß, falls die Plazenta die Siebplatte nicht vollständig bedeckt, keine Metallkanüle die Eihäute verletzt. In solchen Fällen bewährte es sich, unter die Eihäute ein Stück PVC-Folie zu legen, wodurch ein Durchbohren mit großer Sicherheit verhindert wurde. Nach dem Schließen der Kapsel mittels der Spannvorrichtung wird das fetale plazentare Kreislaufsystem an den bis zu diesem Zeitpunkt leerlaufenden Teil der Perfusionsapparatur angeschlossen.

c) Druckwerte, Pulsfrequenz und Fördermenge:

Der intrakapsuläre (= "intraamniotische") Druck von 28 mmHg¹⁾ wird hydrostatisch durch Auffüllen des Plexiglasrohres (s. Beschreibung des Oberteils auf S. 13) erzeugt. Es folgt die Registrierung des fetalen arteriellen Druckes²⁾, der anfangs 60 bis 80 mmHg beträgt und nach

1) Normalwert des intraamniotischen Druckes in vivo = ca. 10 mmHg; die Begründung, weshalb bei unseren Kapselversuchen ein höherer Druck eingestellt wurde, s. auf S. 46.

2) Die Druckregistrierung erfolgt auf einem Trommelkymographen (Fa. BRAUN, Melsungen; Modell 2070), der mit MP-Papier (Metall-Papier, d. h. einseitig mit Metall beschichtetes Papier) bespannt ist. Trommel und Metallschreibfeder des Hg-Manometers (Fa. BRAUN, Melsungen; Modell Heuwig-Braun) dienen als Elektroden. Beide sind an einen Generator mit Potentiometerschaltung angeschlossen. Der an der Schreibfederspitze fließende Strom (hohe Stromdichte) schmilzt die Metallschicht des MP-Papiers und erzeugt bei Drehung der Trommel eine sichtbare Spur.

40 Minuten 120 mmHg erreicht. Unphysiologisch hohe Werte treten erst nach ca. 2 Stunden auf, teilweise jedoch auch schon nach 1 1/2 Stunden. Der Druck im mütterlichen Plazentarkreislauf wird auf einen Wert zwischen 80 und 90 mmHg eingestellt; er bleibt nahezu konstant. Die Pulsfrequenz beträgt auf der mütterlichen Seite 80 Schläge pro Minute, auf der fetalen 140 Schläge pro Minute. Das materne Minutenvolumen liegt bei 600 ml, das fetale bei 120 ml. Diese Werte sind vom Widerstand in den Gefäßen unabhängig und bleiben also konstant.

d) Entnahme von Proben aus der Perfusionsflüssigkeit:

Nach 20, teilweise auch nach 30 Minuten und nach 50 Minuten (am Ende des Versuchs) werden aus dem venösen Teil des fetalen und aus dem venösen Teil des materalen Plazentarkreislaufs jeweils 5 ml der Perfusionsflüssigkeit als Proben entnommen und bis zur Auswertung kühl aufbewahrt. Gegen Schluß des Experiments werden zusätzlich auch Proben aus der "Amnionflüssigkeit" entnommen.

Die Flüssigkeitsmengen für die Bestimmung der Nullwerte erhalten wir auf folgende Art:

Von der fetalen Seite: Sofort nach Abnabelung des Kindes werden 5 ml Nabelschnurvenenblut aufgefangen. (Der Mutterkuchen ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig gelöst).

Von der materalen Seite: Unmittelbar nach der Ausstoßung der Plazenta werden der Mutter 5 ml Armvenenblut entnommen. Daneben werden auch 5 ml Periston aus dem leerlaufenden extrakorporalen Kreislaufsystem abgesogen.

In 4 Fällen konnten wir außerdem jeweils 5 ml Fruchtwasser gewinnen, da bei diesen Frauen die Eiblase bei der Lagerung zur Geburt noch stand.

2. Versuche mit Kreatininzusatz zur Perfusionsflüssigkeit auf der materalen Seite in zwei verschiedenen Konzentrationsbereichen:

Hierbei sind der Vorgang und die Versuchsbedingungen dieselben, wie unter 1a-d geschildert, mit einer Ausnahme: das Periston im Reservoir mit der mütterlichen Durchströmungsflüssigkeit enthält Kreatinin. Bei 5 Versuchen lag die Konzentration dieses Stoffwechselproduktes zwischen 2,15 und 3,0 mg%, bei 4 Versuchen zwischen 8,25 und 9,15 mg%.

B. Technik der Kreatininbestimmung im Serum, im Fruchtwasser und in der Durchströmungsflüssigkeit.

Zur Anwendung kam die im klinisch-chemischen Zentrallaboratorium unseres Krankenhauses übliche Methode nach POPPER, MANDEL und MAYER (1937), die lediglich hinsichtlich der Probenmengen und des Filters für das Photometer etwas abgewandelt wurde.

Technik: Alle entnommenen Proben werden 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. 2 ml des Filtrats werden mit 6 ml gesättigter (1,2 %iger) Pikrinsäure versetzt. Das Gemisch kommt für 10 bis 15 Sekunden in ein siedendes Wasserbad und wird wiederum 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Anschließend läuft die Flüssigkeit durch ein Faltpfilter. 3 ml des Filtrats plus 0,15 ml 10 %ige NaOH werden nach genau 20 Minuten photometriert (Eppendorf- Photometer mit Hg-Filter 546 nm, Küvette = 1 cm).

Leerwert: 3 ml Pikrinsäure plus 0,15 ml aqua destillata.

Vor Versuchsbeginn stellten wir eine Eichkurve mit verschiedenen Kreatininkonzentrationen (Verdünnungsreihe) auf. In den meisten Fällen haben wir Doppelbestimmungen vorgenommen. Bei einem Teil wurden zusätzliche Kontrollen im klinisch-chemischen Zentrallaboratorium durchgeführt.

VII. ERGEBNISSE DER VERSUCHE MIT DEM
 "KÜNSTLICHEN UTERUS"

Tab.1. Kreatininwerte bei beidseitiger extrakorporaler Perfusion reifer, ge-
 borener menschlicher Plazenten. Leerversuche ohne Kreatininzusatz.

Vers.	Entn. Medium	Perfus.-Flüss. d. mütt. plaz. Kreisl.			Perfus.-Flüss. d. fet. plaz. Kreisl.			AMFI	AVB	FW	GdP	MA
		0	20	50	0	20	50					
Nr.	t	0	20	50	0	20	50	50				
1		0	0.05	0.95	0.8	0.5	0.3	0.1	1.0	3.3	614	285
2		0	0.1	0.1	0.9	0.35	0.45	0.2	0.85	3.5	807	263
3		0	0.25	0.6	0.8	0.8	1.3	0.6	0.5	3.05	710	304

Tab.2. Kreatininwerte bei beidseitiger extrakorporaler Perfusion reifer, ge-
 borener menschlicher Plazenten. Versuche mit Kreatininzusatz zur
 materalen Durchströmungsflüssigkeit.

Vers.	Entn. Medium	Perfus.-Flüss.d. mütt. plaz. Kreisl.				Perfus.-Flüss.d. fet. plaz. Kreisl.				AMFI	AVB	FW	GdP	MA
		0	20	30	50	0	20	30	50					
Nr.	t	0	20	30	50	0	20	30	50	50				
4		3.0	3.05		2.45	1.15	2.1		2.2	0.9	1.75		581	284
5		2.43	2.3		2.45	1.9	1.95		2.0	0.8	1.1	2.65	587	291
6		2.45	2.1		1.98	1.2	1.98		2.17	1.2	1.11		676	278
7		2.15	1.8		1.25	0.85	1.0		1.05	0.6	0.85		527	279
8		2.3	2.05		1.65	1.01	1.2		1.75	0.8	0.5		651	275
9		8.5	4.15		3.15	0.9	1.65		1.05	0.6	0.95		491	290
10		9.15	7.7	6.2	4.6	0.8	1.2	0.95	1.15	0.7	0.6		540	306
11		9.1	6.4	4.8	4.21	0.77	1.6	1.3	1.25	0.7	0.75		643	290
12		8.25	5.2	4.95	3.65	1.05	1.2	1.55	1.45	0.75	0.95		795	308

Konzentrationen in mg%.

Zeit t nach Versuchsbeginn in min

Die fetalen Werte bei 0 min entsprechen der Kreatininkonz. im Nabel-
 schnurvenenblut

AMFI = Amnionflüssigkeit

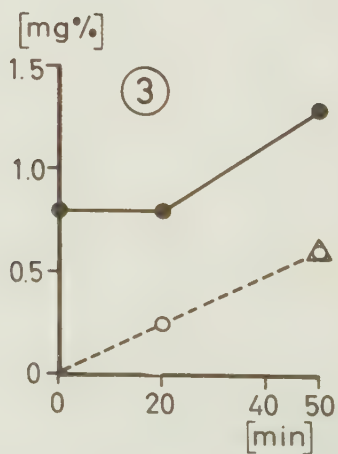
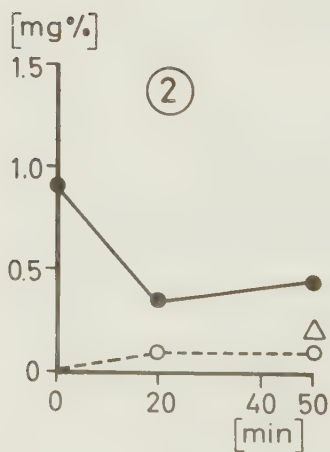
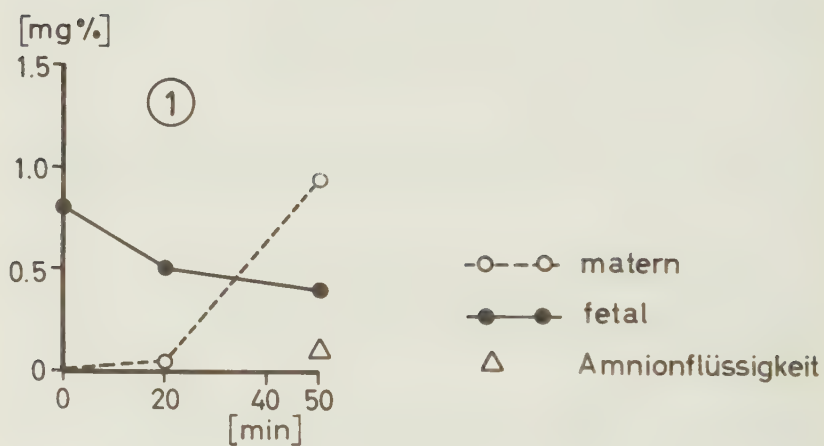
AVB = Armvenenblut

FW = Fruchtwasser

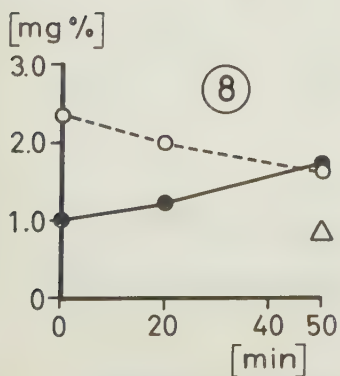
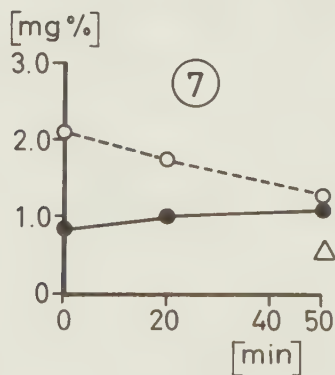
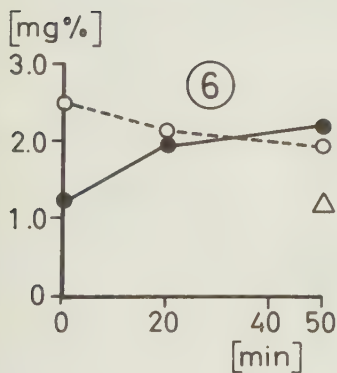
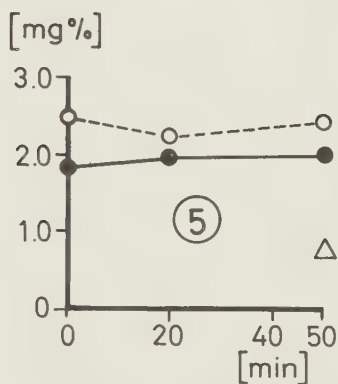
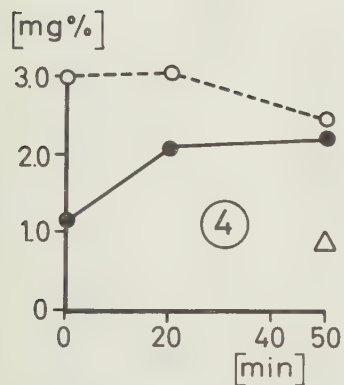
GdP = Gewicht der Plazenta in g

MA = Menstruationsalter in Tagen

Leerversuche



Geringe Kreatininzugabe

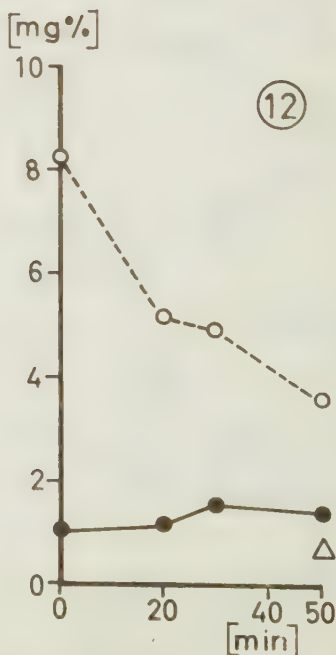
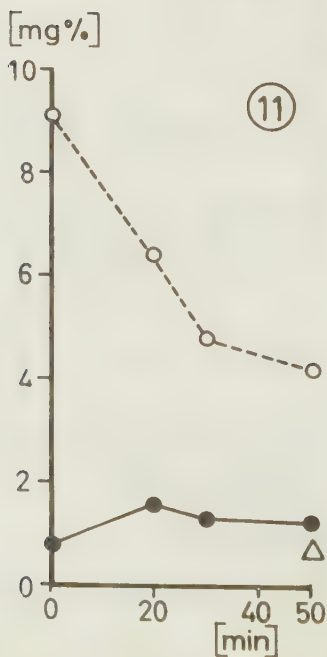
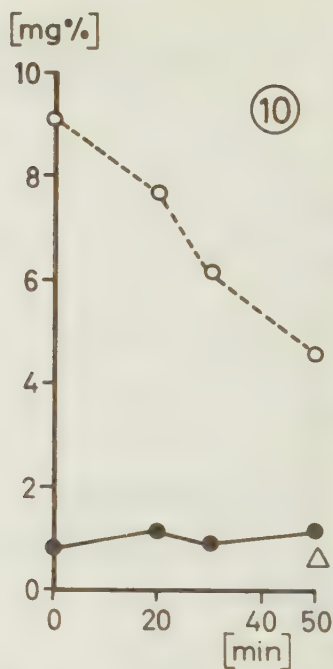
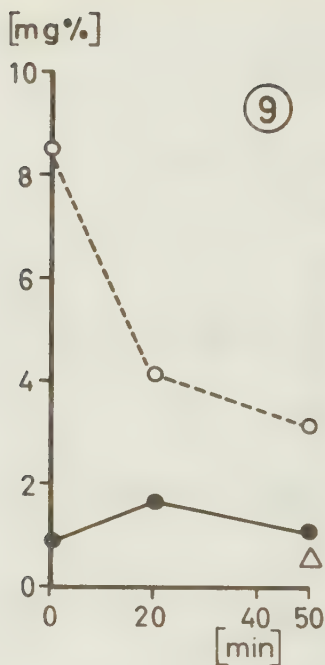


○---○ matern

●---● fetal

△ Amnionflüssigkeit

-40 -
Hohe Kreatininzugabe



○---○ matern ●---● fetal △ Amnionflüssigkeit

VIII. D I S K U S S I O N

=====

A. Diskussion der physiologischen Bedingungen im "künstlichen Uterus"

Bei der Konstruktion der Kapsel konnten wir teilweise auf Erfahrungen anderer Forschergruppen zurückgreifen. Wie in der Literaturbesprechung erwähnt, veröffentlichten GOERKE, PAGE und Mitarbeiter 1961 eine Arbeit, in der sie zugaben, daß ihnen die Durchströmung des maternalen Gefäßapparates der Plazenta noch nicht befriedigend gelungen sei. Sie hatten den Mutterkuchen mit der basalen Seite auf eine perforierte Plastikplatte gelegt, die zahlreiche Kanülen enthielt. Die Perfusionsflüssigkeit war durch diese Kanülen gegen die mütterliche Fläche der Plazenta geströmt. Hätte eine Kanüle die Basalplatte durchbohrt, so seien fetale Kapillaren verletzt worden. Allerdings konnten KRANTZ und Mitarbeiter (1959-1962), die ebenfalls zahlreiche Kanülen basal einsteichen, keinerlei Verletzungen beobachten. Erst LEMTIS (1952, 1955, 1966) widerlegte jedoch die Ansicht von GOERKE und Mitarbeitern überzeugend. So konnte er durch Füllung des fetalen Gefäßapparates mittels kapillargängiger Röntgenkontrastmittel zeigen, daß nicht eine einzige Zottenkapillare defekt war, obwohl er die Plazenta zuvor mit Hilfe einer 2er-Injektionskanüle mehrfach durchstoßen hatte. Wahrscheinlich sind die von der Arbeitsgruppe um GOERKE und PAGE erwähnten Läsionen bei der Ausstoßung der Plazenta entstanden. Wir wissen, daß die Verletzungsgefahr bei dem Lösungsmodus nach DUNCAN erheblich größer ist. Ein Hinweis auf den jeweiligen Lösungsmodus der Plazenta findet sich in der Arbeit der letztgenannten Amerikaner jedoch nicht. Nach unseren Erfahrungen darf der Lösungsmodus niemals unberücksichtigt bleiben.

Über die Anzahl der Utero-Plazentararterien schwanken die Angaben beträchtlich. KLEIN (1890) fand 53 Spiralarterien, SPANNER (1935) 500, MARAIS (1963) 105 sowie RAMSEY und Mitarbeiter (1954) 50 bis 75 (letztere Werte wurden bei Affen-

plazenten erhoben). Wie LEMTIS (1966) betont, herrscht bis heute keine endgültige Klarheit über die Anzahl der Spiralarterien. Auf Grund zahlreicher Literaturstudien und nach Auswertung aller Angaben kommt er zu dem Schluß, daß ihre Zahl bei etwa 70 liegt. KRANTZ und Mitarbeiter bauten in ihre Kapsel 103 Kanülen zur Imitation der Spiralarterien ein, ohne jedoch eine Begründung für diese Zahl anzugeben. Auf Anraten von LEMTIS verwendeten wir nahezu die gleiche Anzahl wie die genannte amerikanische Arbeitsgruppe (nämlich 97 Kanülen), um bei der Perfusion des mütterlichen intervillösen Kapillarsystems etwa dieselben Versuchsbedingungen zu haben wie sie. Nur so war ein Vergleich unserer Versuchsergebnisse mit denen der Amerikaner möglich. Wie sich bei den Experimenten zeigte, waren nicht immer alle Kanülen gleichzeitig in Funktion. Vermutlich verstopften einige beim Punktieren der Basalplatte des Mutterkuchens. Eine wesentliche Beeinträchtigung der Durchströmung des intervillösen Kapillarsystems war hierdurch jedoch nicht gegeben, zumal in vivo ohnehin nur etwa ein Drittel der Utero-Plazentararterien gleichzeitig in Funktion ist (v. MIKULICZ-RADECKI 1929, SPANNER 1935, RAMSEY u. Mitarb. 1963, BORELL u. Mitarb. 1964, 1965, LEMTIS 1966 u. a.).

Bei der Lagerung der Plazenta sind die anatomischen Verhältnisse bisher kaum berücksichtigt worden. GOERKE, PAGE und Mitarbeiter sowie auch KRANTZ und Mitarbeiter haben die Plazenta mit der Basalseite auf eine ebene Fläche gelagert. In vivo haftet die Plazenta, unabhängig von ihrem Sitz, immer mit gekrümmter Basalplatte an der Gebärmutterwand. Bei flacher Lagerung können Strömungshindernisse entstehen, da die basale Fläche durch Stauchung verkleinert ist. Hierdurch kann das von HÖRMANN und LEMTIS (1965) in der Plazenta beschriebene Kurzschluß-Sicherheitssystem in seiner Funktion beeinträchtigt werden. Bei röntgenkinematographischen Strombahnstudien und Farbstoffversuchen in zwei von LEMTIS (1966) entwickelten Uteruskapseln, ist die Plazenta erstmals anatomisch richtig gelagert worden. Als Auflage hat der genannte Autor ein feinmaschiges Perlonnetz verwendet, das infolge

des Eigengewichtes der Plazenta leicht durchhängt, wodurch die Basalplatte etwa dieselbe Krümmung erhält, die sie in vivo an der Uteruswand hat. Bei unserem "künstlichen Uterus" ist die anatomisch richtige Lagerung des Mutterkuchens durch eine gleichmäßig gekrümmte Siebplatte erreicht worden, deren tiefster Punkt in der Mitte 2,5 cm unterhalb des Randniveaus liegt (s. Abb.7, S. 21).

Bezüglich des venösen Blutabflusses aus dem intervillösen Kapillarsystem haben KRANTZ und Mitarbeiter nur das Kreislaufmodell von SPANNER (1935) berücksichtigt¹⁾. Nach ihm soll das venöse Blut subchorial über einen sogenannten Randsinus und die Venen einer Randzone von 2 bis 3 cm Breite in die Uteruswand und damit in den Kreislauf der Mutter zurückgelangen. SPANNER ist durch zahlreiche Injektionsversuche zu dieser Auffassung gelangt. Zu dem gleichen Ergebnis kamen der Ire FALKINER (1939) sowie die Kanadier EARN und NICHOLSON (1952). Gestützt wurde das Strömungsmodell SPANNERS von den Amerikanern SCHNEIDER (1952), BARTHOLOMEV und Mitarbeitern (1953), FISH (1955) sowie FERGUSON (1959), während vor allem STIEVE (1940), HAMILTON und BOYD (1951), KLADETZKY-HAUBRICH (1952), BØE (1954), BROWNE (1954), FERNSTRÖM (1955), HELLMAN und Mitarbeiter (1957), BORELL und Mitarbeiter (1958), RAMSEY und Mitarbeiter (1963) sowie LEMTIS (1966) (letzterer in einer sehr umfangreichen experimentellen Studie) es angegriffen haben.

STIEVE vertritt eine völlig andere Auffassung als SPANNER. Er glaubt, der mütterliche Blutdruck, der das Blut über die utero-plazentaren Gefäße in den "intervillösen Raum" hineintreibt, sei gleichzeitig auch der Motor für den venösen Abstrom. Das venöse Blut verlasse die Plazenta durch die gleichmäßig über die gesamte Basalplatte verteilten Venen, wobei durch Verschlussvorrichtungen innerhalb der Gebärmutterwand das Zurückströmen bei Kontraktionen des Uterus verhindert werde.

1) Bei der Besprechung der verschiedenen Strömungsmodelle des Mutterkuchens beschränken wir uns auf den Abfluß des venösen mütterlichen Blutes aus dem intervillösen Kapillarsystem. Den Eintritt des arteriellen Blutes in die maternalen plazentaren Strombahnen können wir vernachlässigen (s. hierzu LEMTIS 1966).

STIEVE hat keine funktionellen Untersuchungen durchgeführt, sondern nur zahlreiche Wachsplattenmodelle und histologische Einzelschnitte von Zottengeflechten der menschlichen Plazenta angefertigt.

Auf Grund von Untersuchungen an Affenplazenten gelangt die amerikanische Forschergruppe um RAMSEY (seit 1954) zu einer dritten Auffassung. Sie gibt an, das mit Stoffwechselschlacken beladene Blut fließe hauptsächlich durch die Basalplatte, ein geringer Teil jedoch auch über den Randsinus ab. Entscheidend dafür, daß es zum Abfluß komme, sei der Druckunterschied zwischen dem intervillösen Spaltsystem der Plazenta und dem Venengeflecht der angrenzenden Uteruswand. Der Druckausgleich erfolge jeweils nach Beendigung einer Uteruskontraktion durch schnelles Abfließen des venösen Blutes aus dem maternalen Teil des plazentaren Gefäßsystems in die Venen der erschlafften Gebärmutterwand.

Erst LENTIS ist es in jüngster Zeit gelungen, durch kombinierte Untersuchungsmethoden (Röntgenkinematographie, Farbstoffinjektionen und Korrosionspräparationen) überzeugende Aussagen zu machen: "Der Abfluß aus dem mütterlichen Zwischenzottensystem erfolgt vorwiegend im Randgebiet der Kottyledonen. Es fand sich kein Anhalt für einen generell subchorial und plazentarandwärts gerichteten Abfluß im Sinne SPANNERS. Auch an einem Kottyledo scheint nicht der gesamte Rand als Abflußbahn zu fungieren, sondern der Abfluß erfolgt hier analog zur "Gesamtplazenta" nur an bis zu 4 Stellen" (LENTIS 1966).

Nach den obigen Ausführungen (S. 42) ist es verständlich, daß durch die flache Lagerung und Einklebung der Plazenta bei den Experimenten von KRANTZ und Mitarbeitern leicht Stauungen im Bereich venöser Abflußbahnen am Rande der Kottyledonen auftreten sein können. Wie bereits erwähnt, weist auch LENTIS (1966) auf die Möglichkeit der Verengung und Abknickung der Ein- und Abstrombahnen in der Basalplatte hin. Deshalb wurden Abflußhindernisse von uns durch möglichst viele große Zehrungen in der Auflageplatte weitgehend ausgeschlossen.

Die Einstichtiefe in die Basalplatte der Plazenta beträgt bei unserer Anlage 5 mm, bei KRANTZ und Mitarbeitern dagegen nur 4 mm. LEMTIS (1966) hat gezeigt, daß erst die Einstichtiefe von 5 mm optimale Versuchsbedingungen gewährleistet, weil es dabei so gut wie nie zum Rückfluß der injizierten Flüssigkeit am Kanülenschaft kommt.

Nach Angaben in der Literatur (FLEXNER u. Mitarbeiter 1948, BROWNE u. VEALL 1953, KAYSER 1954, METCALFE u. Mitarbeiter 1955) fließen über die Utero-Plazentararterien 500 bis 600 ml Blut pro Minute in das intervillöse Kapillarsystem. Sowohl die Gruppe um KRANTZ als auch wir schickten 600 ml pro Minute durch die Kanülen (Imitation von Utero-Plazentararterien) des "künstlichen Uterus".

Über die im fetalen Gefäßapparat der menschlichen Plazenta pro Zeiteinheit zirkulierende Blutmenge schwanken die Angaben beträchtlich. KAYSER (1957) gab Werte zwischen 70 und 200 ml an, andere Autoren, wie RÄIHÄ, sprachen von mindestens 90 ml pro Minute (ausführliche Literaturangaben erfolgen in einer späteren Veröffentlichung). Wir durchströmten den fetalen Gefäßapparat mit einem mittleren Wert von 120 ml pro Minute.

GOERKE, PAGE und Mitarbeiter (1961) vernachlässigten bei ihren Perfusionsversuchen die physiologischen Druckverhältnisse im fetalen Gefäßsystem der Plazenta. Den Druck in den Nabelschnurarterien gaben NYBERG und WESTIN (1957) mit 87,5/54,5 mmHg an. In der Nabelschnurvene fand SNOECK (1958) 22/34 mmHg. KRANTZ und Mitarbeiter hielten sich bei ihren Experimenten annähernd an diese Werte. Während unserer Versuche wurde der Druck in den Nabelschnurgefäßen bei einer Pulsfrequenz von 140 Schlägen pro Minute nach Angaben von RUNGE und Mitarbeitern (1927, 1928) arteriell auf 70 bis 80 mmHg und venös auf 35 bis 40 mmHg eingestellt.¹⁾

1) Ausführliche Literaturangaben über die Druckwerte im fetalen placentaren Gefäßsystem siehe bei LEMTIS (1966).

Der intraamniotische Druck liegt nach In-vivo-Messungen von HELLMAN und Mitarbeitern (1957), CALDEIRO-BARCIA (1957), HENDRICKS und Mitarbeitern (1959), BARDELL und STANDER (1963), RAMSEY, DONNER und Mitarbeitern (1963) sowie BORELL und Mitarbeitern (1964) bei 10 mmHg. KRANTZ und Mitarbeiter erreichten bei ihren In-vitro-Versuchen eigenartigerweise nur dann optimale Strömungsverhältnisse, wenn der intrakapsuläre (= "intraamniotische") Druck auf 22 bis 26 mmHg eingestellt war. Auch LEMTIS (1966) bestätigte dieses Phänomen.

Während unserer Vorversuche mit "intraamniotischen" Druckwerten zwischen 10 und 15 mmHg, also mit Werten, wie sie von vielen Autoren (s. oben) bei In-vivo-Versuchen festgestellt worden sind, sahen wir, daß der venöse Abfluß aus dem fetalen Teil der Plazenta behindert war und daß außerdem in den Nabelschnurarterien ein unphysiologisch hoher Druck auftrat. Die im fetalen plazentaren Gefäßapparat zirkulierende Flüssigkeit trat teilweise ins mütterliche intervillöse Kapillarsystem über. Bei gleichzeitiger Durchströmung beider Plazentarkreisläufe mit intrakapsulären Druckwerten von 10 bis 15 mmHg scholl das Organ nach einiger Zeit sehr stark an und hob sich von der Auflagefläche (Siebplatte) ab. Bei starker ödematöser Auftreibung des Mutterkuchens wurde die Chorionplatte mit den großen fetalen Gefäßen gegen das Oberteil der Kapsel gedrückt, wodurch die oben erwähnte Abflußbehinderung aus dem fetalen Gefäßapparat und damit die Druckerhöhung entstanden. Hob sich die Plazenta von der Siebplatte ab, so wurden die in das mütterliche intervillöse Kapillarsystem hineinragenden Kanülen teilweise aus diesem herausgezogen. Infolgedessen war die Durchströmung der mütterlichen Seite des Organs in diesen Bezirken unvollständig. Erst bei intrakapsulären Druckwerten zwischen 25 und 30 mmHg blieb die Plazenta auf der Siebplatte haften.

Während der Druck im mütterlichen Zwischenzottenspalt nach den Angaben von WOODBURY und Mitarbeitern (1938), ALVAREZ und Mitarbeitern (1950), PRYSTOWSKY (1960) sowie REYNOLDS (1966) 10 bis 20 mmHg beträgt, fließt das Blut aus den Utero-Plazentarakterien mit 80 bis 90 mmHg in das mütterliche in-

tervillöse Kapillarsystem ein. Die Werte bei unseren Experimenten lagen etwa im gleichen Bereich. Die Pulsfrequenz für die Durchströmung des maternalen Teils der Plazenta stellten wir auf 80 Schläge pro Minute ein.

Bei den Perfusionsversuchen der bisher genannten Autoren war in keinem Falle die Temperaturkonstanz in der Umgebung der Plazenta gewährleistet gewesen. Sie hatten lediglich die Durchströmungsflüssigkeit auf jeweils 37°C erwärmt. Im Innenraum unseres "künstlichen Uterus" blieb die Temperatur ständig konstant, da er sowohl im Ober-, als auch im Unterteil infolge doppelter Wandung von einem "Warmwassermantel" umgeben war.

Der O_2 - und CO_2 -Partialdruck sowie der pH-Wert lagen bei den Versuchen der amerikanischen Forscher im physiologischen Bereich. Je nach Bedarf fügten sie dem Blut O_2 , CO_2 und Bicarbonat zu, bei anderen Durchströmungsmedien außerdem noch Humanalbumin, Elektrolyte und Antibiotika. Die Perfusionsexperimente von GOERKE und Mitarbeitern erstreckten sich auf maximal 12 Stunden. KRANTZ und Mitarbeiter untersuchten dagegen nur bis zu 6 Stunden. Sie verwendeten heparinisiertes Blut mit Elektrolytzusätzen. Die Regeneration des Blutes erfolgte mit einem Oxygenator. Die zuletzt genannte Gruppe experimentierte mit Bakteriophagen, Harnstoff, Kreatinin, Aminosäuren sowie Kohlenhydraten. Ihre Ergebnisse beweisen, daß der fetale Gefäßapparat intakt gewesen sein muß und daß die synzytio-kapillären Stoffwechselmembranen aktiv gearbeitet haben. Bei unseren Experimenten konnten wir die Plazenten nur maximal 150 Minuten, in der Mehrzahl der Fälle sogar nur 50 Minuten durchströmen, weil sich danach unphysiologisch hohe Druckwerte einstellten. Meist trat auch Flüssigkeit vom fetalen zum maternalen Gefäßsystem über. KRANTZ und Mitarbeiter berichteten ebenfalls über diaplazentare Flüssigkeitspassagen von teilweise 150 ml und mehr pro Stunde. Den genauen Beginn des Übertritts erwähnte die genannte Gruppe leider nicht; ebenso machte sie keine Angabe über eine Druckerhöhung.

Die nur relativ kurze Durchströmungsdauer bei unseren Versuchen führen wir auf das Fehlen von Sauerstoff in der Perfusionsflüssigkeit zurück. Das von uns verwendete Periston läßt sich leider nicht oxygenisieren, weil es keinen Sauerstoffträger enthält. Wahrscheinlich könnte man durch Zusatz von gewaschenen Erythrozyten zur Perfusionsflüssigkeit eine Oxygenisierung ermöglichen. Einen Oxygenator und einen Analysator für Kontrollen von pO_2 , pCO_2 sowie pH-Wert konnten wir aus finanziellen Gründen leider nicht einbauen. Die Versuchsanlage wurde jedoch so ausgerichtet, daß sie jederzeit um die genannten Geräte erweitert werden kann.

B. Besprechung der Ergebnisse der Versuche mit dem "künstlichen Uterus"

1. Leerversuche (Tab. 1, S. 37, Kurven 1-3, S. 38)

Wie aus den Kurven 1-3 hervorgeht, steigen die Kreatininwerte in der maternalen Perfusionsflüssigkeit während des Versuchs an. Dies ist dadurch zu erklären, daß durch den Entspülungsvorgang zunehmend Blut aus dem mütterlichen intervillösen Kapillarsystem der Plazenta herausgetrieben wird und sich mit dem anfangs kreatininfreien Periston vermischt. Die Werte bleiben stets im physiologischen Bereich und überschreiten also in keinem Falle die Kreatininkonzentration des Armvenenblutes der Mutter.

Die fetale Seite zeigt nicht so eindeutige Befunde. Die erste Kurve fällt stetig ab, während die zweite zwar zunächst einen ziemlich steilen Abfall der Kreatininkonzentrationen erkennen läßt, wonach von der 20. bis zur 50. Minute wieder ein sanfter Anstieg erfolgt. Die dritte Kurve schließlich zeigt nur ansteigende Tendenz, die von der 20. bis zur 50. Minute sogar relativ stark ausgeprägt ist. Der anfänglich stärkere Abfall der ersten und der stetige, wenn auch mäßige Abfall der zweiten Kurve sind wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß die Perfusionsflüssigkeit des fetalen plazentaren Kreislaufs ständig verworfen wurde, wodurch offensichtlich wachsende Mengen des Kreatinins eliminiert werden.

Den Anstieg der Kurve 2 und 3 möchten wir durch das "Phänomen der stufenförmigen Entblutung" erklären, das LEMTIS (1966, 1967) beschrieben hat. HASELHORST sprach bereits 1929 von Blutdepots im fetalen Gefäßapparat der Plazenta, die zeitweise von der Funktion ausgeschaltet seien und bei Bedarf in die Blutbahn geworfen werden könnten. Wie LEMTIS, so konnten auch wir bei unseren Versuchen beobachten, daß "sich rasch durchströmte Areale mit Bezirken relativ träger Strömung abwechseln" (Formulierung nach LEMTIS). Das genannte Phänomen kommt am Ende der Kurve Nr. 2 und in der Kurve Nr. 3 zum Ausdruck, d. h. wird ein Areal erst später entspült, dann muß sich durch das austretende Blut der Kreatiningehalt in der Perfusionsflüssigkeit wieder erhöhen. (Die Diskussion der Kreatininwerte in der "Amnionflüssigkeit" erfolgt auf S. 51.)

2. Versuche mit Kreatininzusatz (Tab. 2, S. 37, Kurven 4-8, S. 39 u. Kurven 9-12, S. 40)

Hierbei zeigt sich, daß fast alle Kreatininwerte der Durchströmungsflüssigkeit des mütterlichen plazentaren Kreislaufs während des Versuchs absinken. Die in der fetalen Perfusionsflüssigkeit gemessenen Kreatininwerte steigen an, wobei nach geringer Zugabe von Kreatinin der höchste Wert stets am Ende eines Experiments erreicht wird. Da diese Versuchsreihe ebenfalls mit offenem fetalen Kreislaufsystem durchgeführt wurde, also dieselben Bedingungen vorhanden waren wie bei den Leerversuchen, hatten wir erwartet, daß die Werte ebenfalls teilweise eine abfallende Tendenz zeigen würden.

Die allmählich ansteigende Kreatininkonzentration in der Durchströmungsflüssigkeit des fetalen plazentaren Kreislaufs deuten wir als Beweis dafür, daß ein Teil des dem maternen Perfusionsmedium zugesetzten Kreatinins in den fetalen Plazentakreislauf übertritt. Hierzu paßt, daß die Werte im maternen intervillösen Spaltsystem gleichzeitig absinken, wenn auch nicht im entsprechenden Maße.

Aus der Versuchsreihe mit hoher Kreatininzugabe ergibt sich, daß der Anstieg des Stoffwechselproduktes in der Durchströmungsflüssigkeit des fetalen plazentaren Kreislaufs von der Menge, die der Perfusionsflüssigkeit des maternen plazentaren Kreislaufs hinzugefügt wird, unabhängig ist. Die Werte überschreiten in keinem Falle 2,2 mg%, obwohl im Vergleich zur Versuchsreihe mit geringer Kreatininzugabe die dreifache Menge dieses Stoffes hinzugefügt wurde. Vermutlich besteht zwischen dem mütterlichen und dem fetalen Blut in der Plazenta eine Schranke für Kreatinin, die also eine Konzentrationssteigerung dieser Substanz nur bis zu einem bestimmten Grenzwert (2,2 mg% ?) erlaubt.

Am Ende der ersten Versuchsreihe, bei der eine geringe Zugabe von Kreatinin erfolgte, sind die Konzentrationen dieses Stoffwechselproduktes in der Perfusionsflüssigkeit beider

plazentarer Kreisläufe nahezu gleich. In zwei Fällen (s. die Kurven 6 u. 8 auf S. 39) sind die Werte im fetalen Durchströmungsmedium sogar etwas höher. Insgesamt betrachtet, hat also bei dieser Reihe zwischen dem maternen und dem fetalen "Blut" der Plazenta nahezu ein Konzentrationsausgleich stattgefunden.

Überraschend ist bei der Versuchsreihe mit hoher Kreatininzugabe (S. 40) der steile Abfall der Konzentrationen in der Perfusionsflüssigkeit des maternen plazentaren Kreislaufs. Wie oben bereits besprochen, scheint eine Schranke zum fetalen "Blut" zu bestehen, so daß keine größeren Mengen des Stoffwechselproduktes übertraten. KRANTZ und Mitarbeiter waren übrigens schon 1962 zu dem Ergebnis gekommen, daß zwischen den beiden Kreisläufen in der Plazenta hinsichtlich des Kreatinins kein Konzentrationsausgleich erfolgt. Bei ihren Versuchen waren die Kreatininwerte in der Durchströmungsflüssigkeit des mütterlichen plazentaren Kreislaufs um das 2,5fache höher als im fetalen Gefäßapparat des Mutterkuchens. Eine Erklärung für dieses Phänomen gaben sie nicht. Auch FLASS (1921) sowie McGAUGHEY und Mitarbeiter (1960, 1963) beobachteten einen Konzentrationsausgleich der Serum-kreatininwerte zwischen Mutter und Kind ausschließlich im physiologischen Bereich, wie wir auch. Dieser Ausgleich erfolge nur auf dem Wege der Diffusion. Ein Teil des vom Feten in die Amnionflüssigkeit ausgeschiedenen Kreatinins diffundiere über das Amnion und Chorion in den maternen Kreislauf, ein weiterer Teil des Stoffwechselproduktes gelange auf gleiche Weise aus dem fetalen Gefäßsystem in die Amnionflüssigkeit. Diesen letztgenannten Befund konnten wir durch unsere Experimente bestätigen. Selbst in den Leerversuchen, bei denen anfangs mit reinem Periston durchströmt wurde, war am Ende jedes Experiments ein geringer Kreatiningehalt in der "Amnionflüssigkeit" nachzuweisen, der jedoch weit unter den Werten in der fetalen plazentaren Durchströmungsflüssigkeit lag (s. Tab. 1 auf S. 37 sowie die Kurven 1-3 auf S. 38).

Auch bei der Versuchsreihe mit geringem Kreatininzusatz zur Perfusionsflüssigkeit des maternen plazentaren Kreislaufs (Tab. 2, S. 37 u. Kurven 4-12, S. 39 u. S. 40) bleiben die

Kreatininwerte der "Amnionflüssigkeit" unter denen der fetalen Durchströmungsflüssigkeit. Sie betragen ca. 50 %. Eine Abhängigkeit von der verabfolgten Menge konnte nicht festgestellt werden, selbst nicht bei Versuchen mit Kreatininzugaben, die das 10fache der Norm betrugen (Versuche 9 bis 12, Tab. 2, S. 37). Ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren ist nicht möglich, da bisher keine Forschergruppe mit so hohen Kreatininkonzentrationen in der Durchströmungsflüssigkeit experimentiert hat.

Der steile Abfall der Kreatininwerte in der Perfusionsflüssigkeit des mütterlichen plazentaren Kreislaufs (zweite Versuchsreihe mit hohen Zugaben) könnte durch eine teilweise Speicherung des Stoffwechselproduktes im Mutterkuchen zustande kommen. Unseres Erachtens müßte man bei stark erhöhter Serumkreatininkonzentration (Werte über 3 mg%) immer eine partielle Speicherung dieser Substanz im Plazentagewebe in Erwägung ziehen. MISCHÉL (1955) fand im normalen Mutterkuchen bekanntlich einen Gewebsgehalt an Kreatinin von 5,5 mg%, der bei Toxikosen auf 6,27 mg% erhöht war. Der quantitative Nachweis eventuell gespeicherten Kreatinins ist sehr aufwendig, so daß er im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden konnte.

3. Kreatinin im Fruchtwasser (Tab. 1 u. 2, S. 37)

Bei insgesamt 12 Plazenten konnte nur viermal vor der Geburt Fruchtwasser gewonnen und dessen Kreatiningehalt bestimmt werden. Bei den restlichen 8 Entbindungen war die Blase bei Lagerung der Mutter bereits gesprungen und das Fruchtwasser abgeflossen. Der mittlere Kreatininwert bei den vier Untersuchungen betrug 3,125 mg%. MAKEPEACE und Mitarbeiter (1931) fanden 2,3 mg%, während FRIEDBERG (1955) 3,69 mg% angab. McGAUGHY und Mitarbeiter (1960) ermittelten $2,92 \pm 0,8$ mg%. GARBY (1957) sprach nur von einer Erhöhung gegenüber den Serumwerten, ohne Zahlen anzugeben. Die von uns im Fruchtwasser ermittelten Kreatininwerte sind nur wenig höher als die von McGAUGHY und Mitarbeitern angegebenen. Allerdings ist die Zahl unserer Bestimmungen zu klein, um einen Vergleich mit den bisher im Schrifttum publizierten Konzentrationen vorzunehmen.

IX. Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

Das Ziel dieser Arbeit war die Konstruktion eines "künstlichen Uterus", in dem künftig die Plazenta-Passage körpereigener und körperfremder Substanzen untersucht werden soll. Als Grundlage diente die von der amerikanischen Arbeitsgruppe um KRANTZ entwickelte ähnliche Apparatur. Die hier besprochene Anlage weist folgende Verbesserungen auf:

1. In Anlehnung an LEMTIS (1966) erhält die Plazenta durch eine konvex gebogene Unterlage die Form, die sie normalerweise auch an der Uteruswand hat.
2. Durch siebartige Gestaltung der Unterlage (Variation der Empfehlung von LEMTIS (1966), der ein Perlonnetz verwendete) wird ein freies Abfließen der Perfusionsflüssigkeit aus dem maternen intervillösen Kapillarsystem gewährleistet und somit eine strömungsbedingte Verfälschung der Versuchsergebnisse vermieden.
3. Mit Hilfe eines Wassermantels in Doppelwandung wird im "künstlichen Uterus" Temperaturkonstanz erreicht.
4. Das Verschlußsystem ist so konstruiert, daß die Uteruskapsel mühelos und rasch verschlossen und geöffnet werden kann.

Die Prüfung der Leistungsfähigkeit des "künstlichen Uterus" erfolgte an 12 normalen, reifen Plazenten mit Hilfe einer Testsubstanz (Kreatinin), die der Perfusionsflüssigkeit des mütterlichen plazentaren Kreislaufs zugesetzt wurde. (Nebenher Bestimmung der Kreatininkonzentrationen im mütterlichen Venenblut, im Nabelschnurblut und, soweit es möglich war, auch im Fruchtwasser). Bei den Untersuchungen der Plazenta-Passage des Kreatinins wurden folgende Ergebnisse gewonnen:

1. Die gesamte Substanz tritt auch beim In-vitro-Versuch aus dem mütterlichen in den fetalen Plazentakreislauf über, womit die gleichartigen Befunde von KRANTZ und Mitarbeitern sowie McGAUGHLY und Mitarbeitern bestätigt werden. Die Passage erfolgt nur bis zu einer bestimmten Konzentration (bis zu einem Wert von 2,2 mg%).

2. Dieser Grenzwert wird von der Höhe der Kreatininkonzentration in der Perfusionsflüssigkeit des mütterlichen plazentaren Kreislaufs nicht beeinflusst, und zwar selbst dann nicht, wenn das 10fache des Normalwertes dieses Stoffes zugeführt wird. Es besteht somit im menschlichen Mutterkuchen eine Schranke für Kreatinin, die den Feten offensichtlich vor einem unphysiologisch hohen Angebot dieser Substanz aus dem mütterlichen Blut schützen soll.
3. Ein geringer Teil des Kreatinins diffundiert auch in die "Amnionflüssigkeit". Die Werte erreichen nur ca. 50 % der Konzentration in der fetalen Perfusionsflüssigkeit.

Nebenbefunde:

1. Bei Geburt der Plazenta nach dem DUNCANSchen Lösungsmodus treten an den Kotyledonengrenzen und Eihäuten oft Zerreißen auf. Diese Mutterkuchen eignen sich nur selten für Perfusionsversuche.
2. Der von mehreren Forschern gegenüber dem Blutserum festgestellte höhere Kreatiningehalt des Fruchtwassers konnte durch die vorgelegten Untersuchungen bestätigt werden. Der Mittelwert betrug 3,125 mg%.

Da die bei der Untersuchung der Plazenta-Passage für Kreatinin ermittelten Befunde weitgehend mit denen anderer Forscher übereinstimmen, dürfte sich der hier besprochene "künstliche Uterus" für weitere Experimente mit körpereigenen und körperfremden Substanzen (Pharmaka, Schwermetalle, Bakterien usw.) gut eignen.

X. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

=====

- ALVAREZ, H.u. CALDEYRO-BARCIA, R.: Contractility of the human uterus
recorded by methods. Surg.Gynec.Obstet.91(1950), 1-13
- BARDEN, T.P.u. STANDER, R.W.: Intrauterine pressure and fetal heart
rate in labor. J.Amer.med.Ass.186(1963), 923-925
- BARTHOLOMEW, R.A., COLVIN, E.D., GRIMES, W.H., FISH, J.S.u. LESTER, W.M.:
The mechanisms of bleeding during pregnancy. Amer.J.Obstet.
Gynec.66(1953), 1042-1061
- BØE, F.: Studies on the vascularization of the human placenta. Acta
obstet.gynec.scand.32, Suppl.5(1953), 1-92
- BØE, F.: Vascular morphology of the human placenta. Cold Spr.Harb.
Symp.quant.Biol.19(1954), 29-35
- BØE, F.: Vascular changes in premature separation of the normally
implanted placenta. Acta obstet.gynec.scand.38(1959), 441-443
- BORELL, U., FERNSTRÖM, I., OHLSON, L.u. WIQVIST, N.: Effect of uterine
contractions on the human uteroplacental blood circulation.
A arteriographic study. Amer.J.Obstet.Gynec.89(1964), 881-890
- BORELL, U., FERNSTRÖM, I., OHLSON, L.u. WIQVIST, N.: Influence of uterine
contractions on the uteroplacental blood flow at term.
Amer.Obstet.Gynec.93(1965), 44-57
- BORELL, U., FERNSTRÖM, I.u. WESTMAN, A.: Eine arteriographische Studie
des Plazentarkreislaufs. Geburtsh.u.Frauenheilk.18(1958), 1-9
- BROWNE, J.C.McC.: Utero-placental circulation. Cold Spr.Harb.Symp.
quant.Biol.19(1954), 60-70 (einschließl.Diskuss.)
- BROWNE, J.C.McC.u. VEALL, N.: The maternal placental blood flow in
normotensive and hypertensive women. J.Obstet.Gynaec.Brit.
Emp.60(1953), 141-147
- CALDEYRO-BARCIA, R.: Diskussionsbemerkung zum Vortr.von DAWES, G.S.:
The fetal and placental circulation in late pregnancy. In:
LANMAN, J.T.(Ed.): Physiology of prematurity. Transactions of
the first conference, March 21, 22 and 23, 1956, Princeton,
N.J.Josiah Macy, Jr.Foundation, New York 1957, S.128-134
- DANCIS, J.: The placenta in fetal nutrition and excretion. Amer.J.
Obstet.Gynec.84(1962), 1749-1755
- EARN, A.A.u. NICHOLSON, D.: The placental circulation, maternal and
fetal. Amer.J.Obstet.Gynec.63(1952), 1-5
- FALKINER, N.: Circulation of the maternal blood through the placenta.
Irish J.med.Sci., 6th series(1939), 59-64
- FERGUSON, J.H.u. HATTON, R.L.: Abruptio placentae and rupture of the
marginal sinus of the placenta: Some relationships. Amer.J.
Obstet.Gynec.78(1959), 947-959 (einschließl.Diskuss.)
- FERNSTRÖM, J.: Arteriography of the uterine artery, its value in
the diagnosis of uterine fibromyoma, tubal pregnancy, adnexal
tumour and placental site localization in cases of intrauterine
pregnancy. Acta radiol.(Stockh.), Suppl.122(1955), 5-128
- FISH, J.S.: Hemorrhage of late pregnancy. American lecture series
No.225. Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1955

- FLEXNER, L.B., COWIE, D.B., HELLMAN, L.M., WILDE, W.S. u. VOSBURGH, G.J.: The permeability of the human placenta to sodium in normal and abnormal pregnancies and the supply of sodium to the human fetus as determined with radioactive sodium. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 55 (1948), 662-670
- FOLIN, O. u. DENIS, H.: On the creatinine and creatine content of blood. *J.biol.Chem.* 17 (1914), 487-491
- FRIEDBERG, V.: Untersuchungen über die fetale Urinbildung. *Gynaecologia* (Basel) 140 (1955), 34-45
- FRIEDBERG, V.: Die Schwangerschafts-Spät-Toxikosen. In: SCHWALM, H. u. DÖDERLEIN, G. (Herausg.): *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. Bd. III, S. 251-316. Urban & Schwarzenberg, München 1965
- GARBY, L.: Studies of transfer of matter across membranes with special reference to the isolated human amniotic membrane and the exchange of amniotic fluid. *Acta physiol.scand.* (Stockh.) 40, Suppl. 137 (1957), 1-84
- GOERKE, R.J., MCKEAN, C.M., MARGOLIS, A.J., GLENDENING, M.B. u. PAGE, E.W.: Studies of the isolated perfused human placenta. I. Methods and organ responses. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 81 (1961), 1132-1136
- GROEBER, W.R.: Antiabruption dynamics of the intervillous circulation in an artificial uterus. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 95 (1966), 640-647
- HAMILTON, W.J. u. BOYD, J.D.: Observations on the human placenta. *Proc. roy.Soc.Med.* 44 (1951), 489-496
- HAMMET, F.S.: Studies of variations in the chemical composition of human blood. *J.biol.Chem.* 41 (1920), 599-615
- HASELHORST, G.: Über den Blutdruck in den Nabelschnurgefäßen, die Ausschaltung des Nabelschnur- und Plazentarkreislaufs nach Geburt des Kindes und über den Blutstillungsmechanismus. *Z.Geburtsh.Gynäk.* 95 (1929), 400-426
- HELLMAN, L.M., TRICOMI, V. u. GUPTA, O.: Pressures in the human amniotic fluid and intervillous space. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 74 (1957), 1018-1021
- HELLMUTH, K.: Reststickstoffuntersuchungen am Ende der Gravidität, unter der Geburt und im Wochenbett, mit besonderer Berücksichtigung der Graviditätstoxikosen (Schwangerschaftsnierenerkrankungen und Eklampsien). *Arch.Gynäk.* 118 (1923), 18-58
- HELLMUTH, K.: Beiträge zur Biologie des Neugeborenen. I. Mitteilungen: Untersuchungen über die Verteilung des Nichtprotein-Stickstoffs und seiner Hauptkomponenten im mütterlichen und kindlichen Blut unter normalen und pathologischen Verhältnissen. *Arch.Gynäk.* 123 (1925), 57-87
- HENDRICKS, C.H., QUILLIGAN, E.J., TYLER, C.W. u. TUCKER, G.J.: Pressure relationships between the intervillous space and the amniotic fluid in human term pregnancy. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 77 (1959), 1028-1037
- HENSLEIGH, P.A. u. KRANTZ, K.E.: Extracorporeal perfusion of the human placenta I. Placental transfer of ascorbic acid. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 96 (1966), 5-13
- HERZIG, J.: Inaug.-Diss., Berlin 1968

- HEYNEMANN, T.: Zur Frage der Leberinsuffizienz und des Kreatininstoffwechsels während der Schwangerschaft und bei den Schwangerschaftstoxikosen. Z.Geburtsh.Gynäk.71(1912),110-162
- HÖRMANN, G.: Ein Beitrag zur funktionellen Morphologie der menschlichen Placenta. Arch.Gynäk.184(1953),109-123
- HÖRMANN, G.: Zur Systematik einer Pathologie der menschlichen Placenta. Arch.Gynäk.191(1958),297-344
- HÖRMANN, G.: Versuch einer Deutung des mütterlichen Plazentakreislaufes. Vortr.auf der Sitz.der Med.Ges.Mainz am 21.5.65. Autoref.: Münch.med.Wschr.107(1965),2618
- HÖRMANN, G.u.LEMTIS, H.: Die menschliche Plazenta. In: SCHWALM, H.u.DÖDERLEIN, G. (Herausg.): Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Bd. III, S.425-636. Urban & Schwarzenberg, München 1965
- HÖRMANN, G.u.LEMTIS, H.: Zur Frage der diaplazentaren Metastasierung maligner Blastome der Mutter. Z.Geburtsh.Gynäk.164(1965),1-8
- HOWARD, J.M.u.KRANTZ, K.E.: Transfer and use of glucose in the human placenta during in vitro perfusion and the associated effects of oxytocin and papaverine. Amer.J.Obstet.Gynec.98(1967),445-458
- KAYSER, H.-W.: Die Permeabilität der Placenta für P_{32} , zugleich ein Beitrag zur Frage der Blutdurchströmung des intervillösen Raumes. Arch.Gynäk.184(1954),385-413
- KAYSER, H.-W.: Die Bedeutung des Placentarkreislaufes für den Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind. Med.Klin.52(1957),2110-2114
- KESSLER, H.u.ALBERS, H.: Zur Frage des Kreatin-Kreatininstoffwechsels in normaler und pathologischer Gestationsperiode, unter besonderer Berücksichtigung der Serumwerte. Arch.Gynäk.155(1934),353-362
- KLADETZKY-HAUBERICH, A.-L.: Beobachtungen über den venösen Abfluß aus der Plazenta an Hand von Befunden an einer in situ fixierten Plazenta aus dem 5. Monat. Acta anat.(Basel)14(1952),168-178
- KLEIN, G.: Makroskopisches Verhalten der Utero-Plazentar-Gefäße. In: HOFMEIER, M. (Herausg.): Die menschliche Plazenta. Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie derselben. Bergmann, Wiesbaden 1890, S.71-87
- KRANTZ, K.E.u.PANOS, T.C.: Apparatus for establishment of separate extracorporeal fetal and maternal circulation in the human placenta. A.M.A.J.Dis.Child.98(1959),674-675
- KRANTZ, K.E., PANOS, T.C.u.EVANS, J.: Physiology of maternal-fetal relationships through the extracorporeal circulation of the human placenta. Amer.J.Obstet.Gynec.83(1962),1214-1228 (einschließl. Diskuss.)
- KRAUER, F.: Zur Beurteilung der Funktionstüchtigkeit des kindlichen Kreislaufes und der Placentarmembran von in vitro perfundierten menschlichen Placenten. Gynascologia(Basel)165(1968),261-270
- LEMTIS, H.: Ein Beitrag zur normalen Anatomie der menschlichen Placenta: Ergebnisse experimenteller Studien über die Architektur des placentaren Gefäßapparates. Diss., Kiel 1952
- LEMTIS, H.: Über die Architektur des Zottengefäßapparates der menschlichen Plazenta. Anat.Anz.102(1955),106-133

- LEMTIS, H.: Über die Bedeutung der Plazenta für den Stoffwechsel des mütterlichen Organismus. Vortr. Ges. f. Geburtsh. u. Gynäk. in Berlin, 19.3.65. Geburtsh. u. Frauenheilk. 25(1965), 887-888
- LEMTIS, H.: Über die Blutströmung im intervillösen Kapillarsystem der menschlichen Plazenta. Habil.-Schr., Berlin 1966
- LEMTIS, H.: Materno-fetale Kreislaufbeziehungen in der menschlichen Plazenta. Vortr., gehalten auf d. 64. Tag. d. Deutschen Ges. f. Kinderheilk. vom 5.-7. Sept. 1966 in Berlin. Mschr. Kinderheilk. 115(1967), 212-213
- LEMTIS, H.: Neue Befunde über die Blutzirkulation in den mütterlichen Strombahnen der menschlichen Plazenta. Vortr., gehalten auf d. 36. Sitz. d. Deutsch. Ges. f. Gyn. vom 20.-24. Sept. 1966 in Hannover, Arch. Gynäk. 204(1967), 114-115
- LIEPMANN, ... u. SCHULZ, E.: Neue Ergebnisse zur Plazentar- und eklampsieforschung. Dtsch. med. Wschr. 47(1921), 1417-1418
- MAKEPEACE, A.W., FREMONT-SMITH, F., DAILEY, M.E. u. CARROLL, M.P.: The nature of the amniotic fluid. Surg. Gynec. Obstet. 53(1931), 635-644
- MARAI, W.D.: Human decidual spiral arterial studies. Part I: Anatomy, circulation and pathology of the placenta. Observations with a colposcope. J. Obstet. Gynaec. Brit. Coll. 69(1962), 1-12
- MARAI, W.D.: Human decidual spiral arterial studies. Part VI: Post-mortem circulation studies on an in situ placenta. S. Afr. med. J. 36(1962), 678-681
- MCGAUGHEY, H.S. jr., COREY, E.L., SCOGGIN, W.A., FICKLEN, C.H. u. THORNTON, W.N. jr.: Creatinine transport between baby and mother at term. Amer. J. Obstet. Gynec. 80(1960), 108-113
- MCGAUGHEY, H.S., WAYNE, L., JOHNSON, W.L. u. SCOGGIN, W.A.: Fetomaternal exchange at term in normal, human gestation. Clin. Obstet. Gynec. 6(1963), 39-46
- METCALFE, J., ROMNEY, S.L., RAMSEY, L.H., REID, D.E. u. BURWELL, C.S.: Estimation of uterine blood flow in normal human pregnancy at term. J. clin. Invest. 34(1955), 1632-1638
- MIKULICZ-RADECKI, F.: Experimentelle Studien über die Strömungsverhältnisse im intervillösen Raum und in den Gefäßen der Zotten. Arch. Gynäk. 137(1929), 712-716
- MISCHEL, W.: Die biogenen Amine der Plazenta. II. Mitteilung. Der Kreatin- und Kreatiningehalt der menschlichen Plazenta. Arch. Gynäk. 185(1955), 713-725
- MYERS, C. u. FINE, M.S.: The creatine content of muscle under normal conditions. Its relation to the urinary creatinine. J. biol. Chem. 14(1913), 9-26
- MYERS, C. u. FINE, M.S.: The metabolism of creatine and creatinine. J. biol. Chem. 21(1915), 383-393
- MYERS, C. u. FINE, M.S.: The non protein nitrogenous compounds of the blood in nephritis, with special reference to creatinine and uric acid. J. biol. Chem. 20(1915), 391-402
- NYBERG, R. u. WESTIN, B.: The influence of oxygen tension and some drugs on human placental vessels. Acta physiol. scand. 39(1957), 216-217

- NYBERG, R.u. WESTIN, B.: On the influence of uterine contractions on the blood pressure in the umbilical vein at birth. *Acta paediat.* (Uppsala) 47(1958), 350-353
- PAGE, E.W.: Siehe bei VILLEE, C.A.: Placental perfusion studies. In: VILLEE, C.A. (Ed.): *The placenta and fetal membranes*. The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1960, p.195-200
- PANIGEL, M.: Placental perfusion experiments. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 84 (1962), 1664-1683
- PITKIN, R.M.u. ZWIREK, S.Z.: Amniotic fluid creatinine. *Amer.J.Obstet. Gynec.* 98(1967), 1135-1139
- PLASS, E.D.: Placentare Übertragung. Kreatinin und Kreatin im Gesamtblut und Plasma von Mutter und Föt. (*Bull. of the John Hopkins hosp.* Vol. XXVIII. Nr. 314). *Ref.Zbl.Gynäk.* 36(1921), 1314
- POPPER, H., MANDEL, E.u. MAYER, G.: Methode zur Kreatininbestimmung. *Biochem.Z.* 291(1937), 354-367
- PRYSTOWSKY, H.: Zit. nach VILLEE, C.A.: Circulation in the intervillous space (Proceedings of the conference). In: VILLEE, C.A. (Ed.): *The placenta and fetal membranes*. The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1960, S.151-157 (offensichtlich persönl. Mitteilung v. PRYSTOWSKY an VILLEE)
- RÄIHÄ, C.E.: Tissue metabolism in the human fetus. *Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol.* 19(1954), 143-151
- RAMSEY, E.M.: Circulation in the maternal placenta of primates. *Amer.J. Obstet.Gynec.* 67(1954), 1-14
- RAMSEY, E.M.: Vascular patterns in the endometrium and the placenta. *Angiology* 6(1955), 321-338
- RAMSEY, E.M.: Distribution of arteries and veins in the mammalian placenta. In: VILLEE, C.A. (Ed.): *Transactions of the second conference*, March 8, 9 and 10, 1955, Princeton, N.J. Josiah Macy, Jr. Foundation, New York 1956, S.229-251 (einschließl. Diskuss.)
- RAMSEY, E.M.: Circulation in the maternal placenta of the rhesus monkey and man, with observations on the marginal lakes. *Amer.J.Anat.* 98 (1956), 159-190
- RAMSEY, E.M.: Circulation in the intervillous space of the primate placenta. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 84(1962), 1649-1663
- RAMSEY, E.M., CORNER, G.W., LONG, W.N.u. STRAN, H.M.: Studies of amniotic fluid and intervillous space pressures in rhesus monkey. *Amer.J. Obstet.Gynec.* 77(1959), 1016-1027
- RAMSEY, E.M., CORNER, G.W.u. DONNER, M.W.: Serial and cineradioangiographic visualization of maternal circulation in primate (hemochorial) placenta. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 86(1963), 213-225
- RAMSEY, E.M., CORNER, G.W.u. DONNER, M.W.: Cineradioangiographic visualization of the venous drainage of the primate placenta in vivo. *Science* 141(1963), 909-910
- REYNOLDS, S.R.M.: Formation of fetal cotyledons in the hemochorial placenta. A theoretical consideration of the functional implications of such an arrangement. *Amer.J.Obstet.Gynec.* 94(1966), 425-439
- RUNGE, H.: Experimentelle Untersuchungen über den Nabelschnurkreislauf. *Arch.Gynäk.* 132(1927), 49-51

- RUNGE, H.; BAUR, M. u. HARTMANN, H.: Zur Physiologie und Pharmakologie des Nabelschnurkreislaufes. I. Mitteilung. Arch.Gynäk. 134(1928), 626-642
- SCHNEIDER, C. L.: Rupture of the basal (decidual) plate in abruptio placentae: A pathway of autoextraction from the decidua into the maternal circulation. Amer.J.Obstet.Gynec. 63(1952), 1078-1090
- SCHNIEWIND, H. u. ASSHAUER, E.: Die Hämodynamik des fetalen und mütterlichen Placentarkreislaufes des Meerschweinchens. Arch.Gynäk. 198(1963), 93-97
- SNOECK, J.: Le placenta humain. Aspects morphologiques et fonctionnels. Masson et C^{ie}, Paris 1958
- SNOECK, J.: Die Physiologie der menschlichen Placenta. Triangel (De.) 5(1962), 178-188
- SOUTHERN, A. L., KOBAYASHI, Y., JUNG, A., CARMODY, N. C. u. EINHORN, A. B.: In vitro production of diamic oxidase by the perfused human placenta. J.clin.Endocr. 26(1966), 1005-1009
- SPANNER, R.: Neue Befunde über den mütterlichen und fötalen Kreislauf der Placenta. Münch.med.Wschr. 81(1934), 1257
- SPANNER, R.: Randsinus und Randzone der Placenta. Zbl.Gynäk. 59(1935), 1442-1443
- SPANNER, R.: Mütterlicher und kindlicher Kreislauf der menschlichen Placenta und seine Strombahnen. Z.Anat.Entwickl.-Gesch. 105(1935), 163-242
- SPANNER, R.: Betrachtungen zum Placentakreislauf des Menschen. Zbl.Gynäk. 64(1940), 2002-2011
- STIEVE, H.: Über den Abfluß des Blutes aus dem intervillösen Raum der menschlichen Placenta. Zbl.Gynäk. 64(1940), 1570-1582
- STIEVE, H.: Bemerkungen über den Blutkreislauf in der Placenta des Menschen. Zbl.Gynäk. 65(1941), 370-378
- THOMSEN, K., SCHNIEWIND, H., SCHULTE-MOSGAU, H., KRAMER, M. u. JOST, U.: Technik und Hämodynamik der beidseitigen Perfusion der Meerschweinchenplacenta in vivo. Arch.Gynäk. 203(1966), 226-233
- WANG, C. C. u. DEUTLER, M. L.: Creatinine and creatine in the blood. J.biol.Chem. 45(1920), 237-243
- WEHEFRITZ, E. u. GIERHAKKE, E.: Über den Harnstoffgehalt der Placenta. Arch.Gynäk. 139(1930), 479-491
- WOODBURY, R. A., HAMILTON, W. F. u. TORPIN, R.: The relationship between abdominal, uterine and arterial pressures during labor. Amer. J.Physiol. 121(1938), 640-649

Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. med. H. LEMTIS bin ich für die Überlassung des Themas, für die Hinweise bei der Konstruktion des "künstlichen Uterus", für die Vorschläge bei den Experimenten sowie für die kritische Durchsicht der Arbeit zu sehr großem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. med. G. HÖRMANN, der mir als Direktor der Klinik in einem seiner Laboratorien freizügiges Experimentieren gestattete und mir die Bibliothek zur jederzeitigen Benutzung zur Verfügung stellte.

Dem Direktor des Physiologischen Instituts der Freien Universität Berlin, Herrn Professor Dr. med. O. H. GAUER sowie Herrn Oberassistenten Privatdozent Dr. med. H. I. THRON danke ich für die Überlassung der Sigmamotorpumpe und für wertvolle Anregungen bei der Zusammenstellung der Anlage.

Herrn Diplom-Chemiker H. FROMM, Leiter des klinisch-chemischen Zentrallaboratoriums des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neubau, Herrn Apothekendirektor Dr. L. STARK und Frau Apothekerin Brigitte BRÜNN bin ich für ihre stete Hilfsbereitschaft und für ihr freundliches Entgegenkommen sehr zu Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt auch den medizinisch-technischen Assistentinnen des Kreislaullaboratoriums, den Hebammen sowie der Fotolaborantin für ihre ständige Hilfsbereitschaft.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft in Bad Godesberg gebührt großer Dank für die Bereitstellung der finanziellen Mittel zum Bau der Kapsel.

Lebenslauf

Am 14. Mai 1937 wurde ich als Sohn des Stellmachermeisters und Weinhändlers Wilhelm Gagel und seiner Ehefrau Katharina, geb. Kuhn, in Worms/Rh. geboren.

Am 2. März 1957 bestand ich die Reifeprüfung am Naturwissenschaftlichen Gymnasium Worms. Im Wintersemester 1957/58 begann ich zunächst mein Studium an der Fakultät für Elektrotechnik der Technischen Universität Berlin. Nach dem Vordiplom im November 1961 studierte ich dann Medizin an der Freien Universität Berlin. Am 7. August 1962 bestand ich das Vorphysikum, am 28. April 1964 das Physikum, und am 30. November 1967 beendete ich das Medizinische Staatsexamen an der Freien Universität Berlin. Anschließend begann ich meine Tätigkeit als Medizinal-Assistent, zunächst für 3 Monate an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Oskar-Helene-Heim, dann für 4 Monate an der Frauenklinik und Frauenpoliklinik im Städtischen Krankenhaus Berlin-Moabit. Nach weiteren 6 Monaten Ausbildung an der I. Inneren Abteilung derselben Anstalt bin ich zur Zeit in der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Wilmersdorf beschäftigt.

